



TITLE:

複雑性尿路感染症に対するDL-8280の薬効評価 Pipemidic acidとの二重盲検比較試験

AUTHOR(S):

岸, 洋一; 仁藤, 博; 斎藤, 功; 西村, 洋司; 新島, 端夫;
大森, 弘之; 田中, 啓幹; 藤田, 幸利; 出口, 浩一; 小川,
暢也

CITATION:

岸, 洋一 ...[et al]. 複雑性尿路感染症に対するDL-8280の薬効評価
Pipemidic acidとの二重盲検比較試験. 泌尿器科紀要 1984, 30(9): 1307-
1355

ISSUE DATE:

1984-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118262>

RIGHT:

複雑性尿路感染症に対する DL-8280 の薬効評価

—Pipemidic acid との二重盲検比較試験—

東京大学医学部泌尿器科学教室

岸 洋一・仁藤 博・斎藤 功

西村 洋司・新島 端夫

岡山大学医学部泌尿器科学教室

大 森 弘 之

川崎医科大学泌尿器科学教室

田 中 啓 幹

高知医科大学泌尿器科学教室

藤 田 幸 利

東京総合臨床検査センター研究部

出 口 浩 一

愛媛大学医学部薬理学教室

小 川 暢 也

(コントローラー)

COMPARATIVE STUDIES OF DL-8280 AND PIPEMIDIC ACID IN
COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS
BY DOUBLE-BLIND METHOD

Hiroichi KISHI, Hiroshi NITO, Isao SAITO,

Yoji NISHIMURA and Tadao NIJIMA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Hiroyuki OHMORI

From the Department of Urology, Okayama University, Medical School

Hiroyoshi TANAKA

From the Department of Urology, Kawasaki Medical School

Yukitoshi FUJITA

From the Department of Urology, Kochi Medical School

Koichi DEGUCHI

From the Tokyo Clinical Research Center

Nobuya OGAWA

From the Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

The clinical efficacy, safety and usefulness of DL-8280 for the treatment of complicated urinary tract infections were compared with those of pipemidic acid (PPA) by a double-blind method. DL-8280 and PPA were orally administered at a daily dose of 600 mg (t.i.d.) and 2.0 g (q.i.d.) for

5 days, respectively.

Of the 311 patients who received DL-8280 or PPA, clinical efficacy, safety and usefulness were evaluated in 228 patients (DL-8280, 115; PPA, 113), 306 patients (DL-8280, 153; PPA, 153) and 250 patients (DL-8280, 124; PPA, 126), respectively. There was no significant difference in the background characteristics between the two groups.

In the DL-8280 group the overall clinical efficacy was excellent in 39.1% and moderate in 41.7%, the effectiveness rate being 80.9%, whereas in the PPA group it was excellent in 23.9% and moderate in 33.6%, the effectiveness rate being 57.5%. The efficacy in the DL-8280 group was significantly higher than that in the PPA group ($P < 0.001$).

According to classification by the type of infection, the overall clinical efficacy of DL-8280 in groups except group 2 (monomicrobial infection, post prostatectomy) and group 3 (monomicrobial infection, upper urinary tract infection) was superior to that of PPA, the difference being significant.

Pyuria was cleared or improved in 59.1% of the patients treated with DL-8280 and in 46.0% of the patients with PPA. The difference was not significant. Bacteriuria was eliminated in 76.5% in the DL-8280 group and in 50.4% in the PPA group. DL-8280 demonstrated a significantly higher response than PPA ($P < 0.001$). Of the bacteria isolated from the DL-8280 group and PPA group 89.0% and 72.1%, respectively, were eradicated after the treatment, a significant difference being observed between the two groups ($P < 0.001$).

The clinical efficacy evaluated by the doctor in charge was excellent in 46.1% and good in 37.4% of the patients treated with DL-8280 and excellent in 26.5% and good in 34.5% of the patients treated with PPA, the intergroup difference in the efficacy being significant ($P < 0.001$). The evaluation of usefulness of DL-8280 and PPA was "satisfactory" for 71.8% and 47.6%, respectively, the difference being significant ($P < 0.001$).

Side effects were observed in 11 patients (7.2%) in the DL-8280 group and in 12 patients (7.8%) in the PPA group, but none were serious. Abnormal laboratory findings caused by the drugs were only seen in 10 and 9 patients in the DL-8280 and PPA groups, respectively, there being no significant difference.

DL-8280 was considered to be quite useful for the treatment of complicated urinary tract infections.

Key words: DL-8280, Complicated urinary tract infection, Double-blind comparative study

緒 言

DL-8280 は 1980 年に第一製薬株式会社中央研究所において新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。その化学構造は Fig. 1 のごとくである。本剤は嫌気性菌を含むグラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力を有している¹⁾。経口投与により、消化管から吸収され、従来の同系薬剤に比べてより高い血中濃度が得られ、血中半減期は 4 ～ 6 時間で、尿中には 90% 以上が 48 時間以内に未変化体のまま排泄される²⁾。これらの本剤の特徴から尿路感染症に対し使用され、優れた臨床成績が報告された³⁾。

今回複雑性尿路感染症に対する DL-8280 の有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため Pipemi-

dic acid (PPA) を対照として二重盲検法により比較検討した。PPA は市販の同系薬剤の中で、現在尿路感染症の治療に広く使用され、その臨床効果が確認されているので、この薬剤を対照薬剤として選択した。

対 象 と 方 法

1. 対象と患者条件

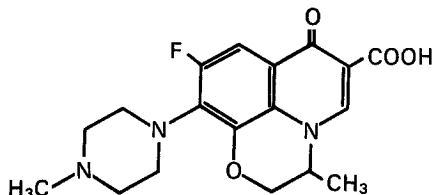


Fig. 1. Chemical structure of DL-8280

対象は1982年12月から1983年7月までに23参加施設の泌尿器科外来通院中または入院中の複雑性尿路感染症患者で、UTI薬効評価基準⁴⁾の規定の患者条件に合致するものである。すなわち①年齢が16歳以上の男女、②投与前濃尿が5コ/h.p.f.以上認められるもの、③投与前尿中細菌数が 10^4 cells/ml以上認められるものとした。安全性、試験の精度を確保する立場から、対象疾患、患者条件に合致しても次の条件に該当する患者は本試験に組み入れないこととした。

- 1) きわめて重篤である症例
- 2) 妊婦および授乳婦
- 3) 重篤な心、肝、腎機能障害のある患者
- 4) ピリドンカルボン酸系薬剤にアレルギー既往のある患者
- 5) 本治療開始前の薬剤投与によりすでに症状の改善しつつある症例、現疾患に対してDL-8280もしくはPPAが本治療開始直前に投与された症例ならびに本治療開始前の治療経過が不明確である症例
- 6) その他主治医が不適当と認めた症例

2. 患者に対する説明・承諾

あらかじめ患者には本試験の概要を説明し、患者の承諾を得て実施した。

3. 使用薬剤

本試験における試験薬剤DL-8280錠には1錠中に主薬100mgを含有する円形状の錠剤を、対照薬剤PPA錠には1錠中に主薬250mgを含有する長円形の錠剤をそれぞれ使用した。

4. 薬剤投与方法

1日投与量は試験薬剤のDL-8280で1回200mg、1日3回計600mgとし、対照薬剤のPPAは1回500mg、1日4回計2,000mgとし、それぞれ5日間連続経口投与した。両薬剤は形状が異なる上、投与量も異なるため、それぞれに対応する外観上識別不能な

偽薬を組み合わせることにより二重盲検法の適格性を期した。つまり投与法はFig. 2に示すように、試験薬剤投与群、対照薬剤投与群とも、円形錠剤2錠、長円形錠剤2錠を1包（ヒートシール包装）としたものを1回量として毎食後3回、および長円形錠剤2錠を1包としたものを1回量として就寝前1回、合計1日4回経口投与した。両薬剤とも4包を1日分とし、投与用5日分および保存用1日分を1箱に収容し密封したものを1症例分とした。コントローラーが薬剤の無作為割付けをおこない、キーテーブルを保管した。各施設は患者の受付順に、薬剤収容箱記載の番号順に投与した。なお薬剤割付け後、試験開始前にコントローラーが無作為に抽出した両薬剤および偽薬について含量などの製剤試験を第三者機関である星薬科大学薬剤学教室永井恒司教授に依頼した。

尿路感染症の治療に影響を与えるような抗菌剤の併用は禁止し、解熱鎮痛剤、抗炎症剤など抗菌剤以外の薬剤についても原則として併用を禁止したが、やむをえず使用した場合には、薬剤名、用法用量、投与期間を調査表に記録することとした。

なお次の場合には薬剤投与を中止できるものとした。

1) 症状が悪化し、継続投与が不適当と考えられた場合

2) 重篤な副作用が発現し、継続投与が不適当と考えられた場合

3) その他主治医が投与中止を必要と認めた場合

5. 観察項目

観察項目はUTI薬効評価基準第二版「複雑性尿路感染症」⁴⁾に準じて実施した。自覚症状、尿検査および尿細菌培養は投与前と投与終了後24時間以内に実施した。濃尿については400倍鏡検にて白血球数を測定し、その個数を記録した。尿中細菌数は各施設で定量培養またはウリカルトを用いて測定した。尿中細菌の分別定量、同定ならびに分離菌に対するDL-8280およびPPAの最小発育阻止濃度(MIC)測定を集中的に実施するため、投与前および投与後に、ウリカルトを新鮮尿に浸して培養後、総菌数を測定した後、ただちに東京総合臨床検査センター研究部に送付した。なおMICは日本化学療法学会標準法⁵⁾に従って測定した。臨床検査は投与開始前3日以内と投与終了後3日以内に実施した。

6. 臨床効果および有用性判定

(1) 主治医による判定

主治医が、独自の基準により、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効、不明の5段階に判定し、また臨

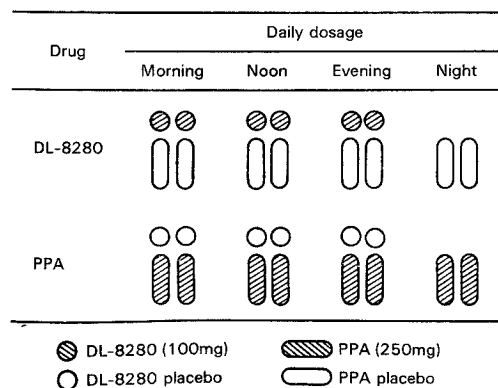


Fig. 2. Dosage schedule

床効果および副作用、臨床検査値の変動を勘案して、有用性を、“非常に満足”、“満足”、“まずまず”、“不満”、“非常に不満”の5段階に分け、100等分に目盛られた尺度により示した。

- (2) 効果判定小委員会(新島端夫, 岸 洋一, 西村 洋司, 斎藤 功, 仁藤 博, 大森弘之, 藤田幸利)による判定

コントローラー立会いのもとで小委員会を開催し、症例の採否の決定後、キータブル開封前に UTI 薬効評価基準第二版⁴⁾に準拠して、①膿尿に対する効果、②細菌尿に対する効果、③総合臨床効果を判定した。

7 副作用および臨床検査値悪化

副作用が疑われる症状が発現した場合、種類、程度、発現日、検討薬剤との関係、投与継続の可否、処置、経過などについて調査表に記録した。また投与後の臨床検査値が投与前に比較して悪化した場合も、種類、検討薬剤との関係、処置、経過などについて記録した。

8. 除外, 脱落

以下の項目に該当する症例は除外または脱落と効果判定小委員会が決定した。

- 1) 対象疾患, 対象患者の規定に違反した症例
- 2) 所定の検査が所定の時期に実施されなかった症

例

- 3) 規定通り薬剤が投与されなかった症例
- 4) 副作用などのため薬剤投与が中止された症例
- 5) 正規のキータブル開封前にキータブルが開封された症例
- 6) 薬効評価に影響があると思われる薬剤が併用された症例
- 7) その他小委員会が除外または脱落と認めた症例

9. 開 鍵

治験終了後、調査表を回収し、記載事項の確認、除外および脱落、UTI 薬効評価基準による臨床効果判定を終了し、各施設の研究者立会いのもとに、出席者全員の異議のないことを確認し、キータブルがコントローラーにより開封された。

10. 解 析

解析はデータの内容に応じて χ^2 検定法または Fisher の直接確率計算法、Wilcoxon の順位和検定法でおこなった。この場合、危険率は両側 5%以下を有意と採用した。

成 績

1. 製剤試験

本試験に供された DL-8280 錠および PPA 錠の崩

Table 1. Pharmaceutical studies on DL-8280 and PPA tablets used

Drug	Disintegration test		Quantities test	
	No. of tablets tested	Result (min)	No. of tablets tested	Result (mg/tablet)
DL-8280	6	12.26	20	102.6 (102.6 %)
PPA	6	14.65	20	250.4 (100.2 %)

Table 2. Patients studied

Patient	DL-8280	PPA	Total	Statistical analysis
Total	155	156	311	
Excluded	28	33	61	
Dropped out	12	10	22	$\chi^2 = 0.606$ $P_o = 0.739$ N.S.
Evaluated on clinical efficacy	115	113	228	
Evaluated on usefulness	124	126	250	
Evaluated on side effects	153	153	306	

壊試験および含量試験の結果を Table 1 に示した。両剤とも実薬には主薬が表示通り含有されており、日本薬局方製剤総則の試験法に適合していることが保証された。また偽薬はそれぞれ主薬を含有せず、対応する実薬剤と外観上、また味、臭について通常では区別できなかった。

2. 検討症例

総症例は Table 2 に示すように 311 例で、DL-8280 群 155 例、PPA 群 156 例であった。このうち除外症例は DL-8280 群 28 例、PPA 群 33 例、計 61 例であった。脱落症例は DL-8280 群 12 例、PPA 群 10 例、計 22 例であった。除外の理由は Table 3 に示したが、投与前生菌数不足または真菌感染がおもなものであった。なお投与前 YLO が 10^4 /ml 未満の混合感染例については投与前後も、YLO は採用しなかった。また脱落の理由は Table 4 に示したが、除外、脱落の頻度には両群間に有意差はなかった。

除外および脱落症例を除いた 228 例、すなわち DL-8280 群 115 例、PPA 群 113 例について臨床効果の評価がなされ、また有用性判定は DL-8280 群 124 例、

PPA 群 126 例についておこなった。

なお規定通り投薬されなかったり、再来院しなかった症例のうち、安全性評価が不能であった 5 例 (DL-8280 群 2 例、PPA 群 3 例) を除いた 306 例について安全性を検討した。

3. 背景因子

背景因子として、性別、年齢、入院・外来別、留置カテーテルの有無、感染部位、尿路の基礎疾患、UTI 疾患病態群、起炎菌群、単独・混合感染別、機能 (BUN や S-Creatinine) の程度、投与前の化学療法、アレルギー、併用薬の有無、発熱、頻尿、排尿痛、膿尿の程度について検討した (Table 5)。その結果いずれの項目においても両群間に有意な偏りは認められなかった。

投与前の尿中分離菌については Table 6 に示す通り、DL-8280 群で 172 株、PPA 群で 165 株が分離された。グラム陰性桿菌 (GNR) では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *P. mirabilis* がおもなもので、グラム陽性球菌 (GPC) では *S. faecalis*, *S. epidermidis* が多かった。いずれの菌種に

Table 3. Reasons for exclusion

Reason	DL-8280	PPA
Out of objective diseases	1	1
Administered PPA just before treatment	1	3
Examination during chemotherapy just before treatment	0	2
Pyuria less than 5 cells/hpf	3	1
Candida, YLO or fungus infection	5	5
Bacteriuria negative or less than 10^4 cells/ml	18	21
Total	28	33

Table 4. Reasons for drop out

Reason	DL-8280	PPA
No consultation again	0	3
No consultation on appointed day	2	2
Violation of dosage schedule	4	0
Discontinuation due to side effects	6	5
Total	12	10

Table 5-1. Background characteristics (1)

Item	Characteristic	DL-8280	PPA	Statistical analysis
Sex	Male	87	87	$\chi^2 = 0.007$ $P_o = 0.935$ N.S.
	Female	28	26	
Age	~19	1	0	$\chi^2 = 8.874$ $P_o = 0.353$ N.S.
	20~29	3	3	
	30~39	3	1	
	40~49	13	4	
	50~59	12	18	$Z_o = 0.762$ $P_o = 0.446$ N.S.
	60~69	23	28	
	70~79	41	37	
	80~89	18	21	
In or out patient	In patient	35	39	$\chi^2 = 0.266$ $P_o = 0.606$ N.S.
	Out patient	80	74	
Catheter	Indwelt	41	34	$\chi^2 = 0.567$ $P_o = 0.451$ N.S.
	Not indwelt	74	79	
Site of infection	Bladder	84	83	$\chi^2 = 1.055$ $P_o = 0.590$ N.S.
	Kidney	31	29	
	Prostatic bed	0	1	

Table 5-2. Background characteristics (2)

Item	Characteristic	DL-8280	PPA	Statistical analysis
Underlying disease	Neurogenic bladder	22	23	$\chi^2 = 7.143$ $P_o = 0.210$ N.S.
	BPH	26	38	
	Tumor or cancer	10	12	
	Urethral stricture	5	7	
	Calculus	20	14	
	Others	32	19	
UTI group	Group 1	17	11	$\chi^2 = 7.169$ $P_o = 0.208$ N.S.
	Group 2	2	9	
	Group 3	18	19	
	Group 4	29	33	
	Group 5	24	23	
	Group 6	25	18	
Type of organisms	GNR	57	61	$\chi^2 = 4.330$ $P_o = 0.632$ N.S.
	GNR+GNR (+others)	22	13	
	GNR+others	1	1	
	GNR+GPC (+others)	22	21	
	GPC	8	11	
	GPC+GPC (+others)	4	6	
	Others	1	0	
Type of infection	Monomicrobial infection	66	72	$\chi^2 = 0.708$ $P_o = 0.400$ N.S.
	Polymicrobial infection	49	41	

においても両群間に有意差は認められなかった。

これらの分離菌のうち、保存しえた菌の MIC (接種菌量 10^6 cells/ml) 分布を Fig. 3 に示した。DL-8280 群の139株、PPA 群の132株に対する DL-8280 の MIC は、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に DL-8280 群で 85.6 %、PPA 群で 86.4% が分布した。また PPA の MIC は、 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に DL-8280 群で 42.4%、PPA 群で 42.4% が分布した。これらの菌を GNR と GPC に分けてそれぞれ Fig. 4, 5 に表示した。GPC では

両群とも PPA の MIC は $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。いずれにおいても、DL-8280 群と PPA 群の DL-8280 の MIC の分布の間で、また DL-8280 群と PPA 群の PPA の MIC の分布の間で有意差はみられなかった。なお接種菌量 10^8 cells/ml についても同様の検討をおこない、それぞれ Fig. 6~8 に示した。

以上より背景因子、分離菌、その DL-8280 と PPA の MIC について両群間で有意な偏りを認め

Table 5-3. Background characteristics (3)

Item	Characteristic	DL-8280	PPA	Statistical analysis
BUN	>20mg/dℓ	18	22	$\chi^2_0 = 0.012$ $P_0 = 0.915$ N.S.
	≤20mg/dℓ	60	66	
	Unknown	37	25	
S-Creatinine	>1.5mg/dℓ	6	9	$\chi^2_0 = 0.088$ $P_0 = 0.766$ N.S.
	≤1.5mg/dℓ	72	79	
	Unknown	37	25	
Chemotherapy just before treatment	+	26	26	$\chi^2_0 = 0.007$ $P_0 = 0.932$ N.S.
	—	88	86	
	Unknown	1	1	
Allergy	+	0	0	—
	—	115	113	
Concomitant medication	+	9	14	$\chi^2_0 = 0.854$ $P_0 = 0.355$ N.S.
	—	106	99	

Table 5-4. Background characteristics (4)

Item	Characteristic	DL-8280	PPA	Statistical analysis
Fever	≥39℃	2	2	$Z_0 = 1.636$ $P_0 = 0.102$ N.S.
	≥38~<39℃	3	3	
	≥37~<38℃	1	8	
	<37℃	109	100	
Pollakisuria	≡	0	4	$Z_0 = 1.367$ $P_0 = 0.172$ N.S.
	≡	10	14	
	+	9	12	
	—	26	26	
	Unknown	70	57	
Pain on micturition	≡	1	2	$Z_0 = 0.261$ $P_0 = 0.794$ N.S.
	≡	8	7	
	+	4	10	
	—	31	37	
	Unknown	71	57	
Pyuria	≡	44	27	$Z_0 = 1.234$ $P_0 = 0.217$ N.S.
	≡	29	45	
	+	33	32	
	±	9	9	

ず、両群はほぼ均等な集団であり、したがって両群の比較検討は十分可能であると考えられた。

4. 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準⁴⁾に従って小委員会が判定した総合臨床効果を Table 7, 8 に示した。DL-8280 群(115例)は著効45例(39.1%)、有効48例(41.7%)、無効22例(19.1%)で、著効と有効を合わせた有効率(以下有効率とする)は80.9%であった。PPA 群(113例)は著効27例(23.9%)、有効38例(33.6%)、無効48例(42.5%)で有効率は57.5%であった。総合臨床

効果は DL-8280 群が PPA 群と比較して有意に優っていた($P<0.001$)。また著効率、有効率でも両群間で有意差が認められた(それぞれ $P<0.03$, $P<0.001$)。UTI 薬効評価基準⁴⁾による疾患病態群別に集計した結果を Table 9 に示した。DL-8280 群は PPA 群に比して単独感染、混合感染ともに有意に優っていた(いずれも $P<0.004$)。群別でみると、第2群(単独感染、前立腺術後感染症)、第3群(単独感染、上部尿路感染症)、第5群(混合感染、カテーテル留置例)を除いて、著効率または有効率で有意差が

Table 6. Organisms isolated from urine before treatment

	Organism	DL-8280	PPA	Statistical analysis		
GNR	<i>E. coli</i>	37	26	$\chi^2 = 1.475$	$P_o = 0.225$	N.S.
	<i>K. pneumoniae</i>	8	14	$\chi^2 = 1.449$	$P_o = 0.229$	N.S.
	<i>Klebsiella</i> spp.	3	1		$P_o = 0.654$	N.S.
	<i>C. freundii</i>	2	3		$P_o = 0.961$	N.S.
	<i>C. diversus</i>	1	0		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>Citrobacter</i> spp.	2	0		$P_o = 0.520$	N.S.
	<i>P. aeruginosa</i>	22	29	$\chi^2 = 1.152$	$P_o = 0.283$	N.S.
	<i>P. cepacia</i>	1	2		$P_o = 0.969$	N.S.
	<i>P. putida</i>	3	1		$P_o = 0.654$	N.S.
	<i>P. maltophilia</i>	3	1		$P_o = 0.654$	N.S.
	<i>P. fluorescens</i>	1	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>S. marcescens</i>	11	12	$\chi^2 = 0.011$	$P_o = 0.918$	N.S.
	<i>Serratia</i> spp.	1	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>P. mirabilis</i>	12	9	$\chi^2 = 0.124$	$P_o = 0.725$	N.S.
	<i>P. vulgaris</i>	5	2		$P_o = 0.483$	N.S.
	<i>P. morgani</i>	3	5		$P_o = 0.678$	N.S.
	<i>P. rettgeri</i>	1	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>P. inconstans</i>	1	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>E. cloacae</i>	2	2		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>E. aerogenes</i>	3	3		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>A. calcoaceticus</i>	3	4		$P_o = 0.954$	N.S.
	<i>A. faecalis</i>	2	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>Achromobacter</i> spp.	1	0		$P_o = 1.000$	N.S.
	<i>F. odoratum</i>	0	1		$P_o = 0.979$	N.S.
	<i>H. alvei</i>	1	0		$P_o = 1.000$	N.S.
	GNR	1	0		$P_o = 1.000$	N.S.
Sub total		130	120	$\chi^2 = 0.225$	$P_o = 0.636$	N.S.
GPC	<i>S. aureus</i>	4	6		$P_o = 0.699$	N.S.
	<i>S. epidermidis</i>	9	8	$\chi^2 = 0.008$	$P_o = 0.930$	N.S.
	<i>S. saprophyticus</i>	0	3		$P_o = 0.233$	N.S.
	<i>S. faecalis</i>	19	19	$\chi^2 = 0.001$	$P_o = 0.971$	N.S.
	<i>S. faecium</i>	0	2		$P_o = 0.478$	N.S.
	<i>S. avium</i>	2	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	α -Streptococcus	1	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	β -Streptococcus	0	1		$P_o = 0.979$	N.S.
	Enterococcus	2	2		$P_o = 1.000$	N.S.
	Streptococcus spp.	1	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	Micrococcus spp.	1	0		$P_o = 1.000$	N.S.
	GPC	1	0		$P_o = 1.000$	N.S.
Sub total		40	44	$\chi^2 = 0.357$	$P_o = 0.550$	N.S.
<i>Bacillus</i> spp.		1			$P_o = 1.000$	N.S.
<i>Corynebacterium</i> spp.		1	1		$P_o = 1.000$	N.S.
Total		172	165			

みられた。

起炎菌群別に総合臨床効果をみたのが Table 10 である。GNR群では DL-8280 群が PPA 群に比して有意に優っていた ($P < 0.02$)。また GPC 群では有意の傾向がみられ ($P < 0.08$)、GNR と GPC の混合感染群では有意差が認められた ($P < 0.009$)。感染部位別の総合臨床効果を Table 11 に示した。膀胱炎において、DL-8280 群は84例中著効37例 (44.0%)、有効32例 (38.1%)、無効15例 (17.9%) で有効率は82.1%であり、PPA 群は83例中、著効21例 (25.3%)、有効30例 (36.1%)、無効32例 (38.6%) で有効率は61.4%であった。両群間では著効率、有効率が有意に

優っていた (それぞれ $P < 0.02$, $P < 0.006$)。腎盂腎炎においては DL-8280 群の有効率は77.4%、PPA 群では44.8%で有意差がみられた ($P < 0.03$)。カテーテル留置の有無別では、留置例、非留置例ともに DL-8280 群が PPA 群に有意に優っていた (それぞれ $P < 0.005$, $P < 0.008$)。留置例をみると、両群間で著効率、有効率ともに有意差が認められ、非留置例では有効率で有意差がみられた (Table 12)。

投与前膿尿の程度別では膿尿の程度 (++) の症例で、総合臨床効果が DL-8280 群で PPA 群と比較して有意に優り ($P < 0.01$)、また有効率も同様であった ($P < 0.004$)。膿尿の程度 (+) の症例では総合臨床効

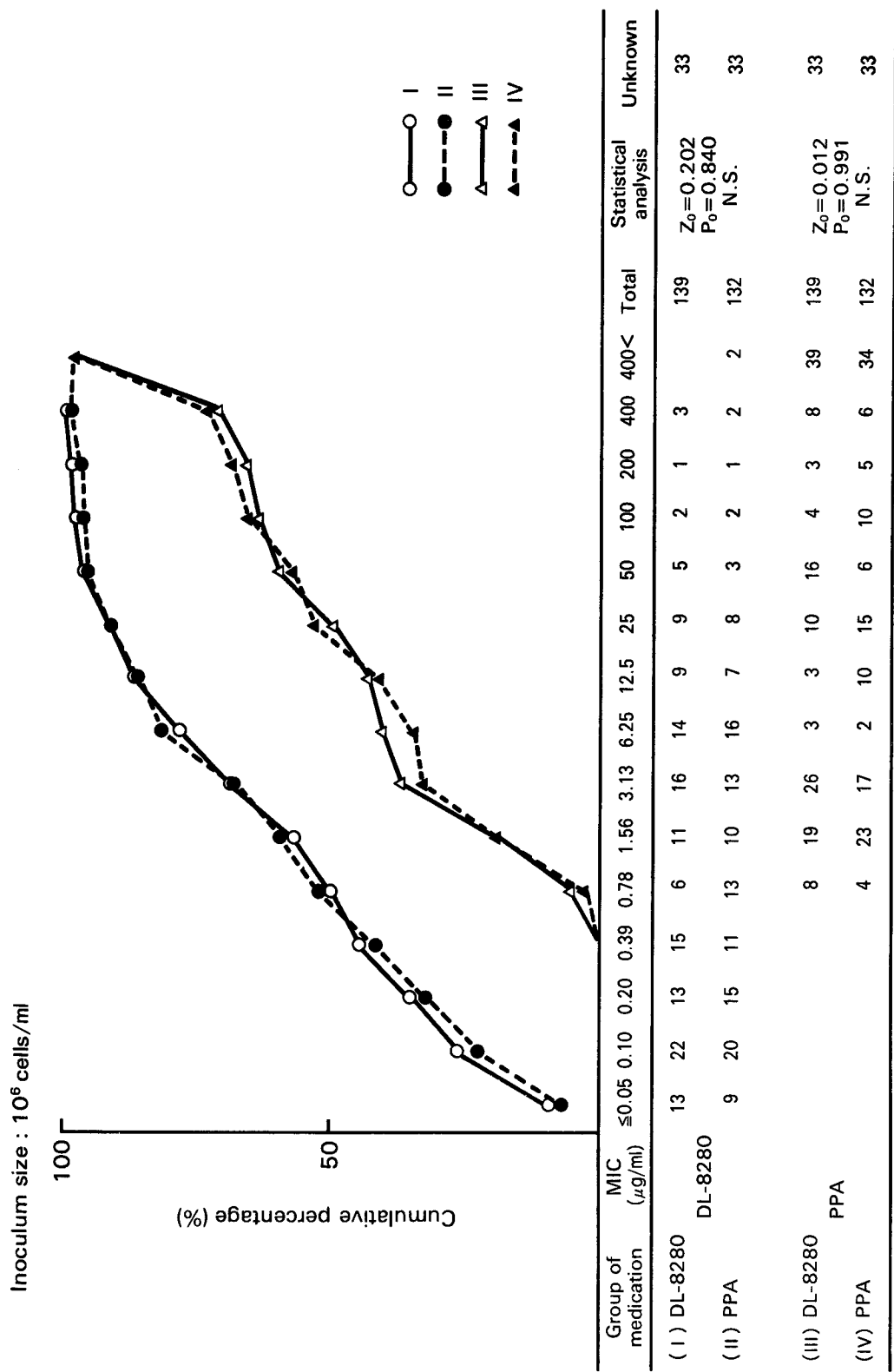


Fig. 3. Sensitivity distribution of isolates from urine (all strains)

Inoculum size: 10^6 cells/ml

Group of medication	MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<	Total	Statistical analysis	Unknown
(I) DL-8280	DL-8280	13	22	12	10	5	6	8	6	9	9	4	2	1	3		110	$Z_0=0.578$ $P_0=0.563$ N.S.	20
(II) PPA		9	19	11	9	12	6	5	9	7	8	3	2	1	2	2	103		
(III) DL-8280	PPA					8	19	26	3	2	8	14	4	3	5	18	110	$Z_0=0.305$ $P_0=0.761$ N.S.	20
(IV) PPA						4	23	17	2	7	12	4	8	5	4	17	103		

Fig. 4. Sensitivity distribution of isolates from urine (GNR)

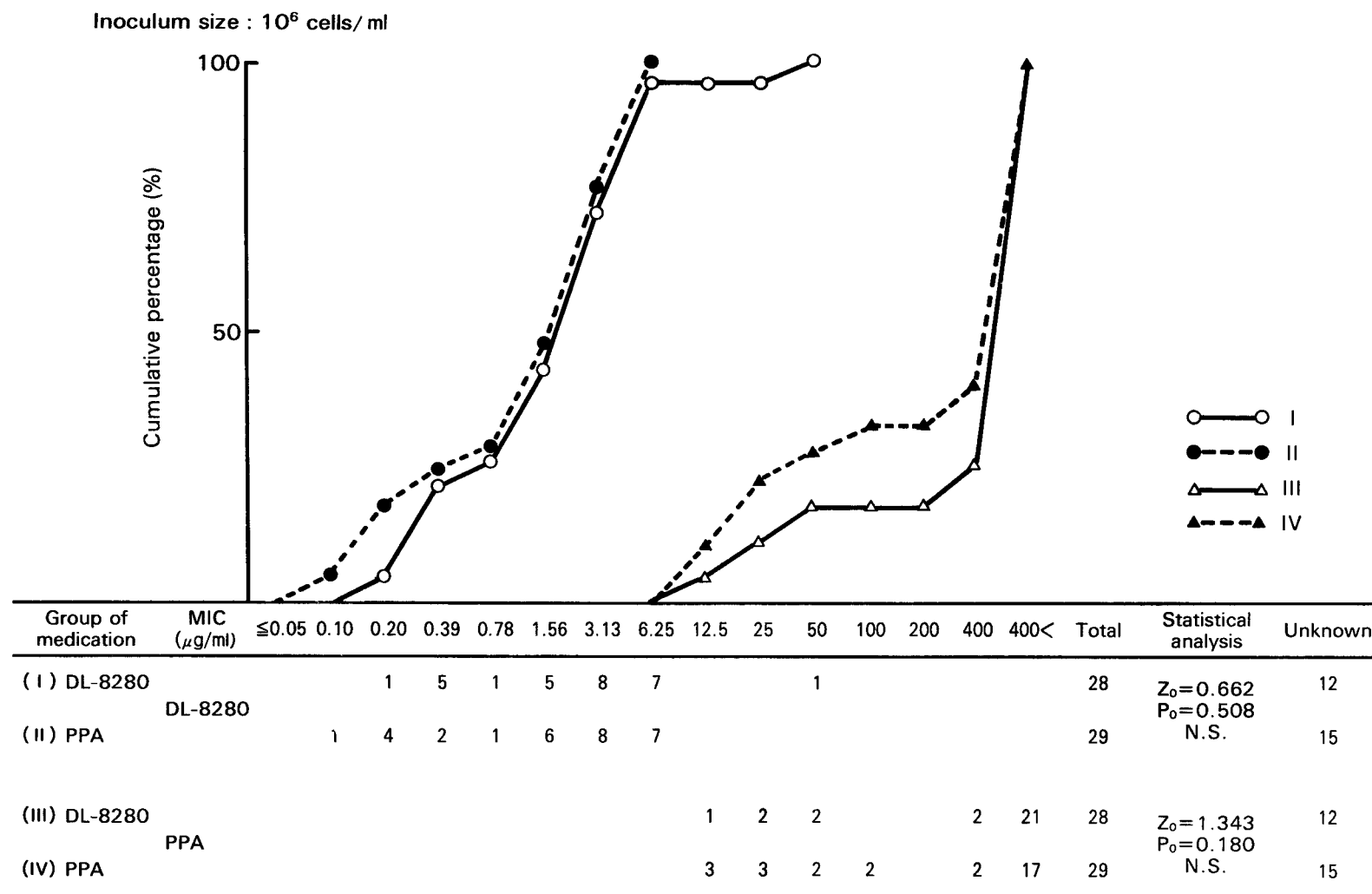


Fig. 5. Sensitivity distribution of isolates from urine (GPC)

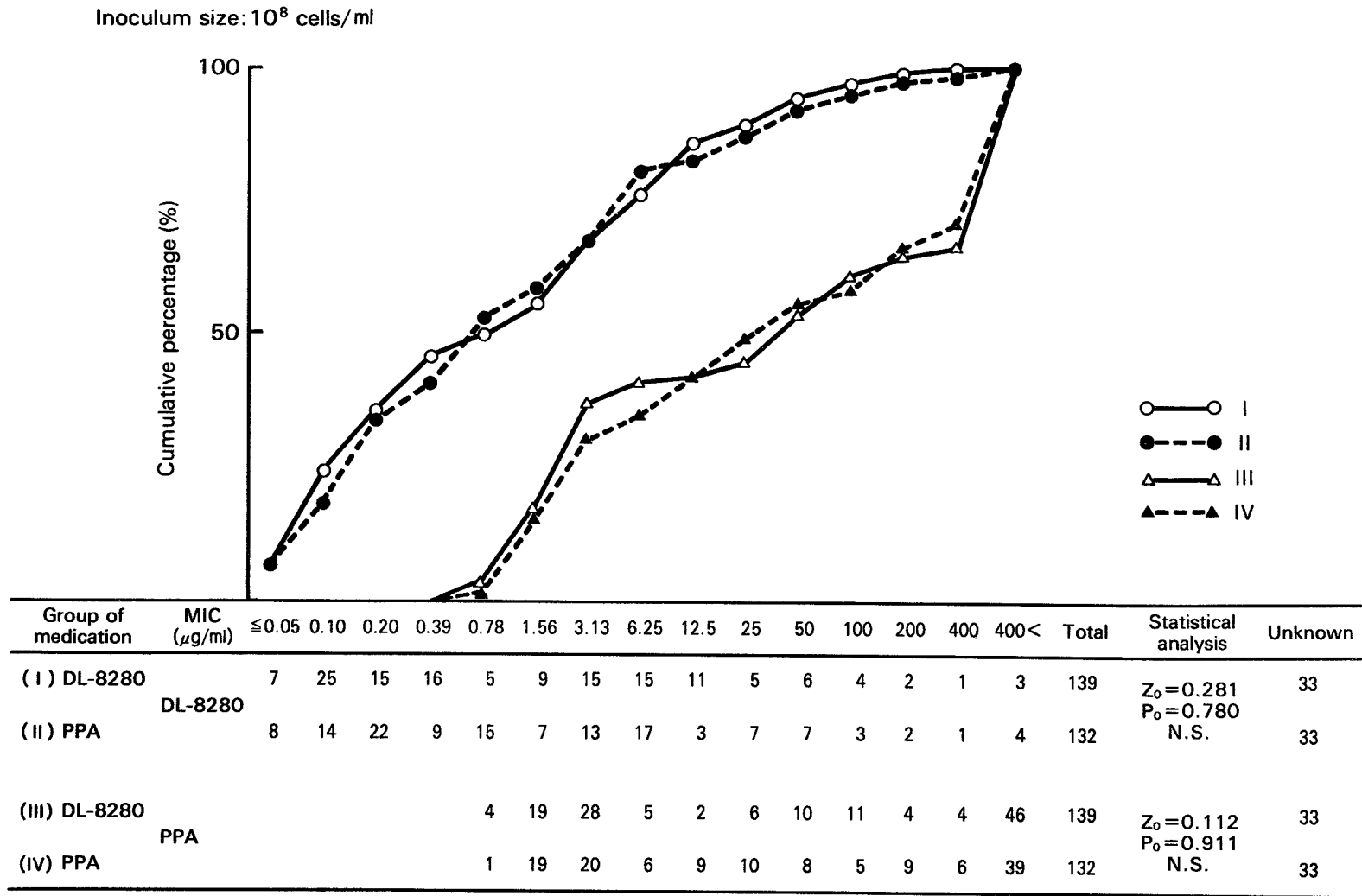


Fig. 6. Sensitivity distribution of isolates from urine (all strains)

Inoculum size : 10^8 cells/ml



Group of medication	MIC (μg/ml)	≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<	Total	Statistical analysis	Unknown
(I) DL-8280	DL-8280	7	25	14	11	4	5	6	7	11	5	6	3	2	1	3	110	Z ₀ =0.632 P ₀ =0.527	20
(II) PPA	PPA	8	14	17	7	14	3	3	10	3	7	7	3	2	1	4	103	N.S.	17
(III) DL-8280	DL-8280					4	19	28	5	1	4	9	10	4	3	23	110	Z ₀ =0.530 P ₀ =0.596	20
(IV) PPA	PPA					1	19	20	6	6	8	6	3	8	5	21	103	N.S.	17

Fig. 7. Sensitivity distribution of isolates from urine (GNR)

Inoculum size : 10^8 cells/ml

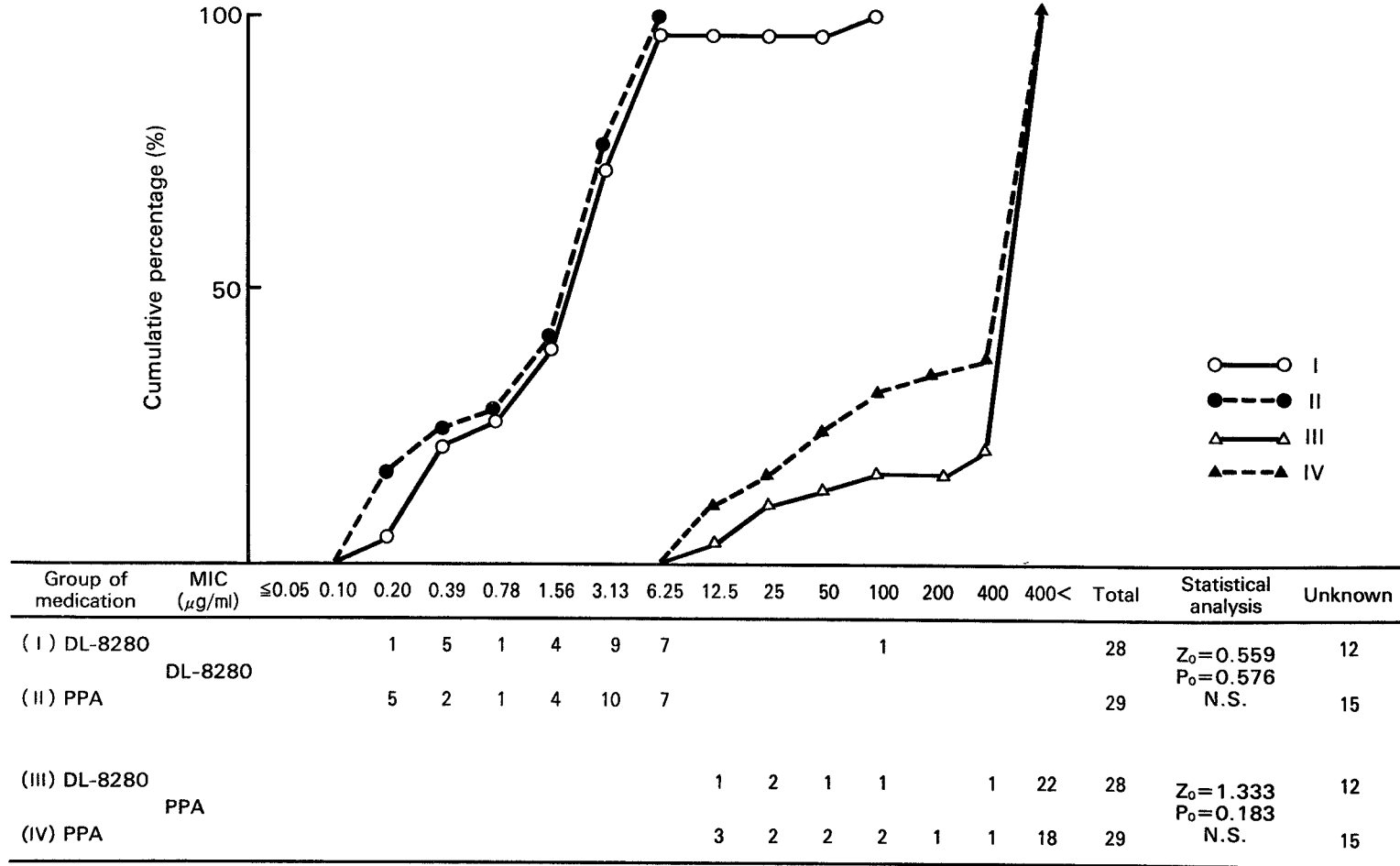


Fig. 8. Sensitivity distribution of isolates from urine (GPC)

Table 7. Overall clinical efficacy

Drug	No. of patients	Excellent (E)	Moderate (M)	Poor	Statistical analysis
DL-8280	115	45 (39.1%)	48 (41.7%)	22 (19.1%)	E $\chi^2_3 = 5.439$ $P_c = 0.020$ * E + M $\chi^2_3 = 13.526$ $P_c = 0.000$ *** $Z_o = 3.677$ $P_o = 0.000$ ***
		93 (80.9%)			
P P A	113	27 (23.9%)	38 (33.6%)	48 (42.5%)	
		65 (57.5%)			

Table 8. Overall clinical efficacy

<div><div></div><div>Pyuria</div></div>		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Bacteriuria	Drug				
Eliminated	DL-8280	45	15	28	88 (76.5%)
	P P A	27	10	20	57 (50.4%)
Decreased	DL-8280	0	0	1	1 (0.9%)
	P P A	1	0	3	4 (3.5%)
Replaced	DL-8280	2	2	7	11 (9.6%)
	P P A	2	2	11	15 (13.3%)
Unchanged	DL-8280	2	2	11	15 (13.0%)
	P P A	6	4	27	37 (32.7%)
Effect on pyuria	DL-8280	49 (42.6%)	19 (16.5%)	47 (40.9%)	Patient total 115 113
	P P A	36 (31.9%)	16 (14.2%)	61 (54.0%)	
<div></div>	DL-8280	45 (39.1%)	Overall effectiveness rate		
Excellent	P P A	27 (23.9%)			
	DL-8280	48 (41.7%)			
<div></div>	P P A	38 (33.6%)			
	DL-8280	22 (19.1%)			
Poor (including Failure)	P P A	48 (42.5%)			
			DL-8280	93/115 (80.9%)	
			P P A	65/113 (57.5%)	

果で DL-8280 群が有意に優っていた ($P < 0.03$)。膿尿の程度 (++)、(±) の症例では両群間に有意差は認められなかった (Table 13)。

本試験実施直前の他の抗菌剤による治療の有無で分け、臨床効果をみたのが Table 14 である。前治療例では DL-8280 群が PPA 群に比し、有意に優り ($P < 0.001$)、著効率、有効率も同様に有意差がみられた。また前治療のなかった症例では総合臨床効果、有効率で DL-8280 群が有意に優っていた (いずれも $P < 0.02$)。

5. 膿尿に対する効果

膿尿に対する効果を Table 15 に示した。DL-8280 群は正常化49例 (42.6%)、改善19例 (16.5%)、不変

47例 (40.9%) で正常化と改善を合わせた改善率 (以下改善率とする) は 59.1% であり、PPA 群は正常化36例 (31.9%)、改善16例 (14.2%)、不変61例 (54.0%) でその改善率は46.0%であった。両群間には有意差が認められた ($P < 0.05$)。

これを疾患病態群別にみたのが Table 16 である。DL-8280 群が PPA 群に比して第1群 (単独感染、カテーテル留置例) で有意差 ($P < 0.04$)、第4群 (単独感染、下部尿路感染症) で有意の傾向 ($P < 0.06$)、単独感染症例全体で有意差 ($P < 0.006$) が認められた。しかしながら混合感染症例では有意差はみられなかった。

起炎菌群別にみたのが Table 17 であり、GNR 群

Table 9. Overall clinical efficacy classified by type of infection

Group	Drug	No. of patients (Shared rate)	Excellent (E)	Moderate (M)	Poor	Statistical analysis			
Monomicrobial infection	Group 1 [Catheter indwelt]	DL-8280	17 (14.8%)	9 (52.9%) 4 (23.5%) 13 (76.5%)	4 (23.5%)	E E + M	$Z_o = 2.020$	$P_o = 0.044$ $P_o = 0.423$ $P_o = 0.043$	* N.S. *
		P P A	11 (9.7%)	1 (9.1%) 5 (45.5%) 6 (54.5%)	5 (45.5%)				
	Group 2 [Post prostatectomy]	DL-8280	2 (1.7%)	0 1 (50.0%) 1 (50.0%)	1 (50.0%)	E E + M	$Z_o = 0.282$	$P_o = 1.000$ $P_o = 1.000$ $P_o = 0.778$	N.S. N.S. N.S.
		P P A	9 (8.0%)	0 6 (66.7%) 6 (66.7%)	3 (33.3%)				
	Group 3 [Upper UTI]	DL-8280	18 (15.7%)	6 (33.3%) 9 (50.0%) 15 (83.3%)	3 (16.7%)	E E + M	$\chi^2 = 0.056$ $Z_o = 0.810$	$P_o = 0.812$ $P_o = 0.313$ $P_o = 0.418$	N.S. N.S. N.S.
		P P A	19 (16.8%)	6 (31.6%) 6 (31.6%) 12 (63.2%)	7 (36.8%)				
	Group 4 [Lower UTI]	DL-8280	29 (25.2%)	19 (65.5%) 9 (31.0%) 28 (96.6%)	1 (3.4%)	E E + M	$\chi^2 = 1.764$ $Z_o = 1.991$	$P_o = 0.184$ $P_o = 0.043$ $P_o = 0.046$	N.S. * *
		P P A	33 (29.2%)	15 (45.5%) 10 (30.3%) 25 (75.8%)	8 (24.2%)				

Polymicrobial infection	Sub total	DL-8280	66 (57.4%)	<u>34 (51.5%)</u> 23 (34.8%)	9 (13.6%)	E E + M	$\chi^2 = 5.435$ $\chi^2 = 5.493$ $Z_o = 2.922$	$P_o = 0.020$ $P_o = 0.019$ $P_o = 0.003$	* * **
				57 (86.4%)					
		P P A	72 (63.7%)	<u>22 (30.6%)</u> 27 (37.5%)	23 (31.9%)				
				49 (68.1%)					
	Group 5 [Catheter indwelt]	DL-8280	24 (20.9%)	<u>4 (16.7%)</u> 12 (50.0%)	8 (33.3%)	E E + M	$\chi^2 = 3.587$ $Z_o = 2.050$	$P_o = 0.708$ $P_o = 0.058$ $P_o = 0.040$	N.S. + *
				16 (66.7%)					
		P P A	23 (20.4%)	<u>2 (8.7%)</u> 6 (26.1%)	15 (65.2%)				
				8 (34.8%)					
	Group 6 [Catheter not indwelt]	DL-8280	25 (21.7%)	<u>7 (28.0%)</u> 13 (52.0%)	5 (20.0%)	E E + M	$\chi^2 = 4.364$ $Z_o = 2.043$	$P_o = 0.624$ $P_o = 0.037$ $P_o = 0.041$	N.S. * *
				20 (80.0%)					
		P P A	18 (15.9%)	<u>3 (16.7%)</u> 5 (27.8%)	10 (55.6%)				
				8 (44.4%)					
	Sub total	DL-8280	49 (42.6%)	<u>11 (22.4%)</u> 25 (51.0%)	13 (26.5%)	E E + M	$\chi^2 = 0.981$ $\chi^2 = 9.490$ $Z_o = 3.009$	$P_o = 0.322$ $P_o = 0.002$ $P_o = 0.003$	N.S. ** **
				36 (73.5%)					
		P P A	41 (36.3%)	<u>5 (12.2%)</u> 11 (26.8%)	25 (61.0%)				
				16 (39.0%)					
Total		DL-8280	115 (100.0 %)	<u>45 (39.1%)</u> 48 (41.7%)	22 (19.1%)	E E + M	$\chi^2 = 5.439$ $\chi^2 = 13.526$ $Z_o = 3.677$	$P_o = 0.020$ $P_o = 0.000$ $P_o = 0.000$	* *** ***
				93 (80.9%)					
		P P A	113 (100.0 %)	<u>27 (23.9%)</u> 38 (33.6%)	48 (42.5%)				
				65 (57.5%)					

Table 10. Overall clinical efficacy classified by type of organisms

Type of organisms	Drug	No. of patients	Excellent (E)	Moderate (M)	Poor	Statistical analysis			
GNR infection	DL-8280	57	28 (49.1%)	21 (36.8%)	8 (14.0%)	E E + M	$\chi^2_1 = 3.977$ $\chi^2_1 = 4.736$ $Z_0 = 2.639$	$P_0 = 0.046$ $P_0 = 0.030$ $P_0 = 0.008$	* * **
			49 (86.0%)						
	P P A	61	18 (29.5%)	23 (37.7%)	20 (32.8%)	E E + M	$\chi^2_1 = 3.977$ $\chi^2_1 = 4.736$ $Z_0 = 2.639$	$P_0 = 0.046$ $P_0 = 0.030$ $P_0 = 0.008$	* * **
			41 (67.2%)						
	DL-8280	22	3 (13.6%)	14 (63.6%)	5 (22.7%)	E E + M	$Z_0 = 1.356$	$P_0 = 1.000$ $P_0 = 0.134$ $P_0 = 0.175$	N.S. N.S. N.S.
			17 (77.3%)						
	P P A	13	2 (15.4%)	4 (30.8%)	7 (53.8%)	E E + M	$Z_0 = 1.356$	$P_0 = 1.000$ $P_0 = 0.134$ $P_0 = 0.175$	N.S. N.S. N.S.
			6 (46.2%)						
	DL-8280	1	1 (100.0 %)	0	0	E E + M	$Z_0 = 0.000$	$P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$	N.S. N.S. N.S.
			1 (100.0 %)						
	P P A	1	1 (100.0 %)	0	0	E E + M	$Z_0 = 0.000$	$P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$	N.S. N.S. N.S.
			1 (100.0 %)						
Sub total	DL-8280	80	32 (40.0%)	35 (43.8%)	13 (16.3%)	E E + M	$\chi^2_1 = 1.973$ $\chi^2_1 = 6.888$ $Z_0 = 2.507$	$P_0 = 0.162$ $P_0 = 0.009$ $P_0 = 0.012$	N.S. ** *
			67 (83.8%)						
	P P A	75	21 (28.0%)	27 (36.0%)	27 (36.0%)				
			48 (64.0%)						

GPC infection	GPC	DL-8280	8	<u>6 (75.0%)</u>	<u>1 (12.5%)</u>	1 (12.5%)	E E + M	$Z_o = -1.415$	$P_o = 0.230$ $P_o = 0.851$ $P_o = 0.147$	N.S. N.S. N.S.
				7 (87.5%)						
		PPA	11	<u>4 (36.4%)</u>	<u>4 (36.4%)</u>	3 (27.3%)				
	GPC + GPC (+others)			8 (72.7%)			E E + M	$Z_o = 0.904$	$P_o = 0.667$ $P_o = 0.905$ $P_o = 0.366$	N.S. N.S. N.S.
		DL-8280	4	<u>2 (50.0%)</u>	<u>1 (25.0%)</u>	1 (25.0%)				
				3 (75.0%)						
		PPA	6	<u>1 (16.7%)</u>	<u>2 (33.3%)</u>	3 (50.0%)				
				3 (50.0%)						
	Sub total	DL-8280	12	<u>8 (66.7%)</u>	<u>2 (16.7%)</u>	2 (16.7%)	E E + M	$\chi^2_3 = 2.585$ $Z_o = -1.781$	$P_o = 0.108$ $P_o = 0.501$ $P_o = 0.075$	N.S. N.S. +
				10 (83.3%)						
		PPA	17	<u>5 (29.4%)</u>	<u>6 (35.3%)</u>	6 (35.3%)				
GNR + GPC (+others) infection				11 (64.7%)			E E + M	$\chi^2_3 = 5.254$ $Z_o = 2.641$	$P_o = 0.206$ $P_o = 0.022$ $P_o = 0.008$	N.S. * **
	DL-8280	22		<u>5 (22.7%)</u>	<u>10 (45.5%)</u>	7 (31.8%)				
				15 (68.2%)						
	PPA	21		<u>1 (4.8%)</u>	<u>5 (23.8%)</u>	15 (71.4%)				
Others				6 (28.6%)						
	DL-8280	1		<u>0</u>	<u>1 (100.0 %)</u>	0				
				1 (100.0 %)						
	PPA	0								

Table 11. Overall clinical efficacy classified by site of infection

Site of infection	Drug	No. of patients	Excellent (E)	Moderate (M)	Poor	Statistical analysis							
Bladder	DL-8280	84	37 (44.0%)	32 (38.1%)	15 (17.9%)	E	$\chi^2_3 = 5.672$	$P_o = 0.017$	*				
			69 (82.1%)										
	P P A	83	21 (25.3%)	30 (36.1%)	32 (38.6%)					E + M	$\chi^2_3 = 7.849$	$P_o = 0.005$	**
			51 (61.4%)										
Kidney	DL-8280	31	8 (25.8%)	16 (51.6%)	7 (22.6%)	E	$\chi^2_3 = 0.027$	$P_o = 0.871$	N.S.				
			24 (77.4%)										
	P P A	29	6 (20.7%)	7 (24.1%)	16 (55.2%)					E + M	$\chi^2_3 = 5.425$	$P_o = 0.020$	*
			13 (44.8%)										
Prostatic bed	DL-8280	0				E + M	$\chi^2_3 = 1.993$	$P_o = 0.046$	*				
	P P A	1	0	1 (100.0 %)	0								
			1 (100.0 %)										

Table 12. Overall clinical efficacy classified by catheter indwelling

Catheter	Drug	No. of patients	Excellent (E)	Moderate (M)	Poor	Statistical analysis
Indwelt	DL-8280	41	13 (31.7%)	16 (39.0%)	12 (29.3%)	$\chi^2 = 4.516$ $P_o = 0.034$ *
			29 (70.7%)			$\chi^2 = 5.484$ $P_o = 0.019$ *
			3 (8.8%)	11 (32.4%)	20 (58.8%)	$Z_o = 2.893$ $P_o = 0.004$ **
Not indwelt	DL-8280	74	32 (43.2%)	32 (43.2%)	10 (13.5%)	$\chi^2 = 2.198$ $P_o = 0.138$ N.S.
			64 (86.5%)			$\chi^2 = 8.703$ $P_o = 0.003$ **
			24 (30.4%)	27 (34.2%)	28 (55.4%)	$Z_o = 2.682$ $P_o = 0.007$ **

でのみ有意差が認められた ($P < 0.04$).

感染部位別では両群に有意差は認められなかった (Table 18).

カテーテル留置の有無別では Table 19 に示すように、カテーテル留置例においては両群間に有意差は認められなかったが、非留置例においては DL-8280 群が PPA 群に比し、有意の傾向がみられた ($P < 0.09$).

投与前の膿尿の程度で層別すると、投与後の膿尿に対する効果はいずれの程度においても両群間に有意差は認められなかった (Table 20).

本試験実施直前の他の抗菌剤の治療の有無で両群を比較したところ (Table 21), 前治療例で DL-8280 群が PPA 群に比べ、有意に優っていた ($P < 0.05$). また正常化率でも同様であった ($P < 0.03$). しかし前治療をおこなっていなかった例では有意差は認められなかった.

6. 細菌尿に対する効果

細菌尿に対する効果を Table 22 に示した. DL-8280 群は陰性化88例 (76.5%), 減少1例 (0.9%), 菌交代11例 (9.6%), 不変15例 (13.0%) であった. PPA 群は陰性化57例 (50.4%), 減少4例 (3.5%), 菌交代15例 (13.3%), 不変37例 (32.7%) であった. 両群間では DL-8280 群が PPA 群に比べ、有意に優っていた ($P < 0.001$). また陰性化率および陰性化と減少を合わせた減少率 (以下減少率とする) も同様に有意差が認められた (いずれも $P < 0.001$).

単独感染, 混合感染別にみると, いずれも DL-8280 群が PPA 群に比し、有意に優れた効果を示した (それぞれ $P < 0.005$, $P < 0.001$). これを疾患病態群別に細かくみると, 第4群 (単独感染, 下部尿路感染症), 第6群 (混合感染, カテーテル非留置例) で有意差が認められた (それぞれ $P < 0.03$, $P < 0.003$). 第5群 (混合感染, カテーテル留置例) で有意の傾向 ($P < 0.07$), 他の群では有意差は認められなかった (Table 23).

起炎菌群別にみると (Table 24), GNR 群および GNR と GPC との混合感染群で有意差が認められた (それぞれ $P < 0.004$, $P < 0.003$). GPC 群では有意差はみられなかった.

感染部位別では DL-8280 群が PPA 群に比べ、膀胱炎, 腎盂腎炎において有意差が認められ (それぞれ $P < 0.002$, $P < 0.02$), 陰性化率, 減少率でも同様であった (Table 25).

カテーテル留置の有無別で検討すると (Table 26), 留置例では DL-8280 群が PPA 群に比して有意差が認められた ($P < 0.02$). 陰性化率でも同様であった ($P < 0.03$). 非留置例では両群間に有意差がみられ ($P < 0.001$), また陰性化率, 減少率も同様であった (いずれも $P < 0.002$).

投与前の膿尿の程度で分けると (Table 27), 細菌尿に対する効果は, (卅), (+) の程度においてのみ, DL-8280 群が PPA 群に比し、有意に優っていた (それぞれ $P < 0.003$, $P < 0.03$).

本試験実施直前の他の抗菌剤の治療の有無で両群を比較したところ (Table 28), 前治療例で細菌尿効果は, DL-8280 群が PPA 群に比し、有意に優り, ま

Table 13. Overall clinical efficacy classified by grade of pyuria before treatment.

[illegible]

Table 14. Overall clinical efficacy classified by chemotherapy just before treatment

[illegible]

Table 15. Effect on pyuria

Drug	No. of patients	Cleared (C)	Decreased (D)	Unchanged	Statistical analysis			
DL-8280	115	49 (42.6%)	19 (16.5%)	47 (40.9%)	C	$\chi^2_{\frac{1}{2}} = 2.376$	$P_o = 0.123$	N.S.
		68 (59.1%)						
P P A	113	36 (31.9%)	16 (14.2%)	61 (54.0%)	C + D	$\chi^2_{\frac{1}{2}} = 3.423$	$P_o = 0.064$	+
		52 (46.0%)						
						$Z_o = 1.977$	$P_o = 0.048$	*

た正常化率，減少率でも同様であった（いずれも $P < 0.001$ ）。前治療をおこなっていない例では両群間に有意差を認め（ $P < 0.01$ ），正常化率，減少率でも同様であった（それぞれ $P < 0.02$, $P < 0.05$ ）。

7. 細菌学的検討

投与前に尿より分離された菌の消長を Table 29 に菌種別に示した。DL-8280 群では172株中153株（89.0%），PPA 群では165株中119株（72.1%）が消失し，両群間には有意差がみられた（ $P < 0.001$ ）。GNR についてみると，DL-8280 群では130株中113株（86.9%），PPA 群では120株中87株（72.5%）が消失し，有意差が認められた（ $P < 0.008$ ）が菌種別では両群間に有意差はみられなかった。GPC についてみると，DL-8280群では40株中38株（95.0%），PPA群では44株中31株（70.5%）が消失し，GNR と同様に有意差があり（ $P < 0.009$ ），菌種別では *S. faecalis* の消失率が DL-8280 群で有意に優っていた（ $P < 0.001$ ）。

細菌学的効果と分離菌の MIC（接種菌量 10^6 cells/ml）との関係を示したものが Table 30 である。DL-8280 群では MIC が $400 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌が3株で，PPA 群では40株あり，そのため消失率に大きな差がみられたが，両群とも $100 \mu\text{g/ml}$ 以下での消失率はほぼ同等できわめて高かった。

投与後出現菌についてみると，Table 31 に示すように，DL-8280 群は22株，PPA 群では41株が出現し，それを例数でみると，前者で19例，PPA 群で34例であり，その頻度には有意差がみられた（ $P < 0.03$ ）。DL-8280 群では真菌類が13株と半数以上を占め，PPA 群では真菌類11株の他に *S. epidermidis* 5株，*S. faecalis* 6株がおもなものであった。

8. 主治医判定による臨床効果

主治医による臨床効果を Table 32 に示した。DL-8280 群は著効53例（46.1%），有効43例（37.4%），やや有効7例（6.1%），無効12例（10.4%）であった。PPA 群では著効30例（26.5%），有効39例（34.5%），やや有効14例（12.4%），無効30例（26.5%）であった。DL-8280 群が有意に優る成績であった（ $P <$

0.001）。著効率，有効率（有効以上）でも DL-8280 群は PPA 群に比し，有意差がみられた（それぞれ $P < 0.004$, $P < 0.001$ ）。

9. 主治医による有用性評価

主治医による有用性評価の結果を Table 33 に示した。DL-8280 群は“非常に満足”43.5%，“満足”28.2%，“まずまず”12.9%，“不満”14.5%，“非常に不満”0.8%で，PPA 群は“非常に満足”26.2%，“満足”21.4%，“まずまず”21.4%，“不満”24.6%，“非常に不満”6.3%であり，あきらかに DL-8280 群が有意に優っていた（ $P < 0.001$ ）。

10. 副作用

自他覚的副作用については Table 34 に示した。主治医が投与薬剤との関係を否定しなかった副作用の例数は DL-8280 群では153例中11例（7.2%），PPA 群では153例中12例（7.8%）であり，両群間に有意差を認めなかった。副作用の種類ならびに投与薬剤の関与の有無，発現日，投与中止の有無については Table 35 に記した。なお投与中止症例は DL-8280 群で6例，PPA 群で6例であったが，いずれも中止後，まもなく軽快している。

臨床検査値悪化の項目別発現頻度については Table 36 に示した。発現頻度に関しては各項目ともに両群間に有意差を認めなかった。主治医が投与薬剤の関与を否定しなかった症例の詳細を Table 37 に記した。

自他覚的副作用および臨床検査値悪化いずれにも重篤なものは認められなかった。

考 察

DL-8280 は幅広い抗菌スペクトラム，強力な殺菌作用を持つ抗菌力，良好な尿中排泄等の特徴を有している^{1,2)}。このような特徴から尿路感染症，とくに尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対する良好な治療効果が予想された。1982年1月より全国規模でおこなわれた Open trial の泌尿器科領域の成績は全般に優れており，複雑性尿路感染症330例の5日間投与の UTI 薬効評価基準による判定で，その著効率

Table 16. Effect on pyuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of patients (Shared rate)	Cleared (C)	Decreased (D)	Unchanged	Statistical analysis			
Monomicrobial infection	Group 1 [Catheter indwelt]	DL-8280	17 (14.8%)	10 (58.8%) 0	7 (41.2%)	C C + D	$\chi^2 = 1.555$ $Z_0 = 2.069$	$P_0 = 0.021$ $P_0 = 0.212$ $P_0 = 0.039$	* N.S. *
		P P A	11 (9.7%)	1 (9.1%) 2 (18.2%) 3 (27.3%)	8 (72.7%)				
	Group 2 [Post prostatectomy]	DL-8280	2 (1.7%)	0 1 (50.0%) 1 (50.0%)	1 (50.0%)	C C + D	$Z_0 = 0.282$	$P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$ $P_0 = 0.778$	N.S. N.S. N.S.
		P P A	9 (8.0%)	0 3 (33.3%) 3 (33.3%)	6 (66.7%)				
	Group 3 [Upper UTI]	DL-8280	18 (15.7%)	6 (33.3%) 4 (22.2%) 10 (55.6%)	8 (44.4%)	C C + D	$\chi^2 = 0.056$ $\chi^2 = 0.239$ $Z_0 = 0.551$	$P_0 = 0.812$ $P_0 = 0.625$ $P_0 = 0.581$	N.S. N.S. N.S.
		P P A	19 (16.8%)	6 (31.6%) 2 (10.5%) 8 (42.1%)	11 (57.9%)				
	Group 4 [Lower UTI]	DL-8280	29 (25.2%)	20 (69.0%) 3 (10.3%) 23 (79.3%)	6 (20.7%)	C C + D	$\chi^2 = 2.580$ $\chi^2 = 2.416$ $Z_0 = 1.926$	$P_0 = 0.108$ $P_0 = 0.120$ $P_0 = 0.054$	N.S. N.S. +
		P P A	33 (29.2%)	15 (45.5%) 4 (12.1%) 19 (57.6%)	14 (42.4%)				

Polymicrobial infection	Sub total	DL-8280	66 (57.4%)	<u>36 (54.5%) 8 (12.1%)</u>	22 (33.3%)	C C + D	$\chi^2_1 = 7.179$ $\chi^2_2 = 5.244$ $Z_0 = 2.817$	$P_0 = 0.007$ $P_0 = 0.022$ $P_0 = 0.005$	** * **	
				44 (66.7%)						
		P P A	72 (63.7%)	<u>22 (30.6%) 11 (15.3%)</u>	39 (54.2%)					
				33 (45.8%)						
	Group 5 [Catheter indwelt]	DL-8280	24 (20.9%)	<u>5 (20.8%) 6 (25.0%)</u>	13 (54.2%)	C C + D	$\chi^2_1 = 0.176$ $\chi^2_2 = 0.024$ $Z_0 = 0.375$	$P_0 = 0.674$ $P_0 = 0.876$ $P_0 = 0.708$	N.S. N.S. N.S.	
				11 (45.8%)						
		P P A	23 (20.4%)	<u>7 (30.4%) 4 (17.4%)</u>	12 (52.2%)					
				11 (47.8%)						
	Group 6 [Catheter not indwelt]	DL-8280	25 (21.7%)	<u>8 (32.0%) 5 (20.0%)</u>	12 (48.0%)	C C + D	$\chi^2_1 = 0.021$ $\chi^2_2 = 0.032$ $Z_0 = 0.081$	$P_0 = 0.886$ $P_0 = 0.857$ $P_0 = 0.935$	N.S. N.S. N.S.	
				13 (52.0%)						
		P P A	18 (15.9%)	<u>7 (38.9%) 1 (5.6%)</u>	10 (55.6%)					
			8 (44.4%)							
Sub total	DL-8280	49 (42.6%)	<u>13 (26.5%) 11 (22.4%)</u>	25 (51.0%)	C C + D	$\chi^2_1 = 0.307$ $\chi^2_2 = 0.001$ $Z_0 = 0.156$	$P_0 = 0.579$ $P_0 = 0.970$ $P_0 = 0.876$	N.S. N.S. N.S.		
			24 (49.0%)							
	P P A	41 (36.3%)	<u>14 (34.1%) 5 (12.2%)</u>	22 (53.7%)						
			19 (46.3%)							
Total	DL-8280	115 (100.0 %)	<u>49 (42.6%) 19 (16.5%)</u>	47 (40.9%)	C C + D	$\chi^2_1 = 2.376$ $\chi^2_2 = 3.423$ $Z_0 = 1.977$	$P_0 = 0.123$ $P_0 = 0.064$ $P_0 = 0.048$	N.S. + *		
			68 (59.1%)							
	P P A	113 (100.0 %)	<u>36 (31.9%) 16 (14.2%)</u>	61 (54.0%)						
			52 (46.0%)							

Table 17. Effect on pyuria classified by type of organisms

Type of organisms	Drug	No. of patients	Cleared (C)	Decreased (D)	Unchanged	Statistical analysis			
GNR infection	GNR	DL-8280	30 (52.6%)	8 (14.0%)	19 (33.3%)	C C + D	$\chi^2_1 = 5.606$ $\chi^2_1 = 5.107$ $Z_0 = 2.657$	$P_0 = 0.018$ $P_0 = 0.024$ $P_0 = 0.008$	* * **
			38 (66.7%)						
		P P A	18 (29.5%)	9 (14.8%)	34 (55.7%)				
	GNR + GNR (+others)	DL-8280	4 (18.2%)	7 (31.8%)	11 (50.0%)	C C + D	$\chi^2_1 = 0.097$ $Z_0 = 0.151$	$P_0 = 0.650$ $P_0 = 0.756$ $P_0 = 0.880$	N.S. N.S. N.S.
			11 (50.0%)						
		P P A	4 (30.8%)	1 (7.7%)	8 (61.5%)				
	GNR + others	DL-8280	1 (100.0 %)	0	0	C C + D	$Z_0 = 0.000$	$P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$	N.S. N.S. N.S.
			1 (100.0 %)						
		P P A	1 (100.0 %)	0	0				
	Sub total	DL-8280	35 (43.8%)	15 (18.8%)	30 (37.5%)	C C + D	$\chi^2_1 = 2.298$ $\chi^2_1 = 4.608$ $Z_0 = 2.172$	$P_0 = 0.130$ $P_0 = 0.032$ $P_0 = 0.030$	N.S. * *
			50 (62.5%)						
		P P A	23 (30.7%)	10 (13.3%)	42 (56.0%)				
			33 (44.0%)						

GPC infection	GPC	DL-8280	8	<u>6 (75.0%) 0</u>	2 (25.0%)	C C + D	$Z_0 = 1.334$	$P_0 = 0.230$	N.S.
				6 (75.0%)				$P_0 = 0.673$	N.S.
		P P A	11	<u>4 (36.4%) 2 (18.2%)</u>	5 (45.5%)			$P_0 = 0.182$	N.S.
	GPC + GPC (+others)			6 (54.5%)		C C + D	$Z_0 = 0.943$	$P_0 = 0.524$	N.S.
		DL-8280	4	<u>3 (75.0%) 0</u>	1 (25.0%)			$P_0 = 0.905$	N.S.
				3 (75.0%)				$P_0 = 0.346$	N.S.
		P P A	6	<u>2 (33.3%) 1 (16.7%)</u>	3 (50.0%)				
				3 (50.0%)					
	Sub total	DL-8280	12	<u>9 (75.0%) 0</u>	3 (25.0%)	C C + D	$\chi^2 = 2.994$ $Z_0 = 1.750$	$P_0 = 0.084$	+
				9 (75.0%)				$P_0 = 0.416$	N.S.
		P P A	17	<u>6 (35.3%) 3 (17.6%)</u>	8 (47.1%)			$P_0 = 0.080$	+
GNR + GPC (+others) infection				9 (52.9%)		C C + D	$\chi^2 = 0.189$ $\chi^2 = 0.018$ $Z_0 = 0.584$	$P_0 = 0.664$	N.S.
		DL-8280	22	<u>5 (22.7%) 4 (18.2%)</u>	13 (59.1%)			$P_0 = 0.892$	N.S.
				9 (40.9%)				$P_0 = 0.559$	N.S.
Others				<u>7 (33.3%) 3 (14.3%)</u>	11 (52.4%)				
				10 (47.6%)					
		P P A	21						
Others				<u>0 0</u>	1 (100.0 %)				
				0					
		P P A	0						

Table 18. Effect on pyuria classified by site of infection

Site of infection	Drug	No. of patients	Cleared (C)	Decreased (D)	Unchanged	Statistical analysis			
Bladder	DL-8280	84	39 (46.4%)	13 (15.5%)	32 (38.1%)	C C + D	$\chi^2_1 = 1.422$ $\chi^2_1 = 1.732$ $Z_0 = 1.508$	$P_0 = 0.233$ $P_0 = 0.188$ $P_0 = 0.132$	N.S. N.S. N.S.
			52 (61.9%)						
	P P A	83	30 (36.1%)	12 (14.5%)	41 (49.4%)				
			42 (50.6%)						
Kidney	DL-8280	31	10 (32.3%)	6 (19.4%)	15 (48.4%)	C C + D	$\chi^2_1 = 0.519$ $\chi^2_1 = 1.161$ $Z_0 = 1.303$	$P_0 = 0.471$ $P_0 = 0.281$ $P_0 = 0.193$	N.S. N.S. N.S.
			16 (51.6%)						
	P P A	29	6 (20.7%)	4 (13.8%)	19 (65.5%)				
			10 (34.5%)						
Prostatic bed	DL-8280	0							
	P P A	1	0	0	1 (100.0 %)				
			0						

Table 19. Effect on pyuria classified by catheter indwelling

Catheter	Drug	No. of patients	Cleared (C)	Decreased (D)	Unchanged	Statistical analysis			
Indwelt	DL-8280	41	15 (36.6%)	6 (14.6%)	20 (48.8%)	C C + D	$\chi^2_1 = 0.939$ $\chi^2_1 = 0.404$ $Z_0 = 1.067$	$P_0 = 0.332$ $P_0 = 0.525$ $P_0 = 0.286$	N.S. N.S. N.S.
			21 (51.2%)						
	P P A	34	8 (23.5%)	6 (17.6%)	20 (58.8%)				
			14 (41.2%)						
Not indwelt	DL-8280	74	34 (45.9%)	13 (17.6%)	27 (36.5%)	C C + D	$\chi^2_1 = 1.340$ $\chi^2_1 = 3.078$ $Z_0 = 1.742$	$P_0 = 0.247$ $P_0 = 0.079$ $P_0 = 0.081$	N.S. + +
			47 (63.5%)						
	P P A	79	28 (35.4%)	10 (12.7%)	41 (51.9%)				
			38 (48.1%)						

は37.6%であり、著効、有効を合わせた有効率は80.6%であった³⁾

今回の比較試験では DL-8280 群の総合臨床効果は著効率39.1%，有効率は80.9%，またPPA 群では著効率23.9%，有効率57.5%で、DL-8280 群が著効率、有効率ともに有意に優れていた。この DL-8280 群の著効率、有効率は Open trial の成績とほぼ一致し

た。Open trial では必ずしも1日投与量が一律でなかったが、今回の比較試験成績は Open trial の成績を裏付ける結果となった。また PPA 群と比較して臨床効果に有意差が認められたことは DL-8280 の抗菌活性、抗菌スペクトラムの差が一因と考えられたので、その抗菌活性、抗菌スペクトラムについて分析した。

Table 20. Effect on pyuria classified by grade of pyuria before treatment

Grade of pyuria	Drug	No. of patients	Cleared (C)	Decreased (D)	Unchanged	Statistical analysis			
#	DL-8280	44	15 (34.1%)	15 (34.1%)	14 (31.8%)	C C + D	$\chi^2_{\frac{1}{2}} = 0.634$ $\chi^2_{\frac{1}{2}} = 1.264$ $Z_0 = 0.404$	$P_0 = 0.426$ $P_0 = 0.261$ $P_0 = 0.160$	N.S. N.S. N.S.
			30 (68.2%)						
	P P A	27	6 (22.2%)	8 (29.6%)	13 (48.1%)				
			14 (51.9%)						
#	DL-8280	29	11 (37.9%)	4 (13.8%)	14 (48.3%)	C C + D	$\chi^2_{\frac{1}{2}} = 0.125$ $\chi^2_{\frac{1}{2}} = 0.000$ $Z_0 = 0.413$	$P_0 = 0.723$ $P_0 = 1.000$ $P_0 = 0.680$	N.S. N.S. N.S.
			15 (51.7%)						
	P P A	45	14 (31.1%)	8 (17.8%)	23 (51.1%)				
			22 (48.9%)						
+	DL-8280	33	19 (57.6%)	0	14 (42.4%)	C C + D	$\chi^2_{\frac{1}{2}} = 1.882$ $\chi^2_{\frac{1}{2}} = 1.882$ $Z_0 = 1.600$	$P_0 = 0.170$ $P_0 = 0.170$ $P_0 = 0.110$	N.S. N.S. N.S.
			19 (57.6%)						
	P P A	32	12 (37.5%)	0	20 (62.5%)				
			12 (37.5%)						
±	DL-8280	9	4 (44.4%)	0	5 (55.6%)	C C + D		$P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$ $P_0 = 1.000$	N.S. N.S. N.S.
			4 (44.4%)						
	P P A	9	4 (44.4%)	0	5 (55.6%)		$Z_0 = 0.000$		
			4 (44.4%)						

Table 21. Effect on pyuria classified by chemotherapy just before treatment.

Chemotherapy just before treatment	Drug	No. of patients	Cleared (C)	Decreased (D)	Unchanged	Statistical analysis							
+	DL-8280	26	11 (42.3%)	5 (19.2%)	10 (38.5%)	C	$\chi^2_1 = 4.789$	$P_\alpha = 0.029$	*				
			16 (61.5%)										
	P P A	26	3 (11.5%)	8 (30.8%)	15 (57.7%)					C + D	$\chi^2_1 = 1.233$	$P_\alpha = 0.267$	N.S.
			11 (42.3%)										
-	DL-8280	88	38 (43.2%)	14 (15.9%)	36 (40.9%)	C	$\chi^2_1 = 0.421$	$P_\alpha = 0.517$	N.S.				
			52 (59.1%)										
	P P A	86	32 (37.2%)	8 (9.3%)	46 (53.5%)					C + D	$\chi^2_1 = 2.280$	$P_\alpha = 0.131$	N.S.
			40 (46.5%)										
							$Z_\alpha = 1.335$	$P_\alpha = 0.182$	N.S.				

Table 22. Effect on bacteriuria

Drug	No. of patients	Eliminated (E)	Decreased (D)	Replaced	Unchanged	Statistical analysis			
DL-8280	115	88 (76.5%)	1 (0.9%)	11 (9.6%)	15 (13.0%)	E E + D	$\chi^2 = 15.636$	P = 0.000	***
		89 (77.4%)					$\chi^2 = 12.856$	P = 0.000	***
		57 (50.4%)	4 (3.5%)				$Z_0 = 4.136$	P = 0.000	***
PPA	113	61 (54.0%)		15 (13.3%)	37 (32.7%)				

Table 23. Effect on bacteriuria classified by type of infection

Group	Drug	No. of patients (Shared rate)	Eliminated (E)	Decreased (D)	Replaced	Unchanged	Statistical analysis			
Monomicrobial infection	Group 1 [Catheter indwelt]	DL-8280	17 (14.8%)	13 (76.5%) 0	2 (11.8%)	2 (11.8%)	E E + D	Z ₀ = 1.518	P ₀ = 0.205 P ₀ = 0.423 P ₀ = 0.129	N.S. N.S. N.S.
		P P A	11 (9.7%)	5 (45.5%) 1 (9.1%) 6 (54.5%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)				
	Group 2 [Post prostatectomy]	DL-8280	2 (1.7%)	1 (50.0%) 0	0	1 (50.0%)	E E + D	Z ₀ = 0.132	P ₀ = 1.000 P ₀ = 1.000 P ₀ = 0.895	N.S. N.S. N.S.
		P P A	9 (8.0%)	5 (55.6%) 0 5 (55.6%)	1 (11.1%)	3 (33.3%)				
	Group 3 [Upper UTI]	DL-8280	18 (15.7%)	15 (83.3%) 0	1 (5.6%)	2 (11.1%)	E E + D	Z ₀ = 1.348	P ₀ = 0.313 P ₀ = 0.313 P ₀ = 0.178	N.S. N.S. N.S.
		P P A	19 (16.8%)	12 (63.2%) 0 12 (63.2%)	2 (10.5%)	5 (26.3%)				
	Group 4 [Lower UTI]	DL-8280	29 (25.2%)	27 (93.1%) 0	1 (3.4%)	1 (3.4%)	E E + D	Z ₀ = 2.295	P ₀ = 0.045 P ₀ = 0.078 P ₀ = 0.022	* + *
		P P A	33 (29.2%)	23 (69.7%) 1 (3.0%) 24 (72.7%)	3 (9.1%)	6 (18.2%)				

Polymicrobial infection	Sub total	DL-8280	66 (57.4%)	<u>56 (84.8%)</u>	0	4 (6.1%)	6 (9.1%)	E E + D	$\chi^2_1 = 7.663$ $\chi^2_1 = 5.972$ $Z_0 = 2.913$	$P_0 = 0.006$ $P_0 = 0.015$ $P_0 = 0.004$	** * **
				56 (84.8%)							
		P P A	72 (63.7%)	<u>45 (62.5%)</u>	2 (2.8%)	8 (11.1%)	17 (23.6%)				
				47 (65.3%)							
	Group 5 [Catheter indwelt]	DL-8280	24 (20.9%)	<u>13 (54.2%)</u>	0	5 (20.8%)	6 (25.0%)	E E + D	$\chi^2_1 = 1.822$ $\chi^2_1 = 1.087$ $Z_0 = 1.845$	$P_0 = 0.177$ $P_0 = 0.297$ $P_0 = 0.065$	N.S. N.S. +
				13 (54.2%)							
		P P A	23 (20.4%)	<u>7 (30.4%)</u>	1 (4.3%)	3 (13.0%)	12 (52.2%)				
				8 (34.8%)							
	Group 6 [Catheter not indwelt]	DL-8280	25 (21.7%)	<u>19 (76.0%)</u>	1 (4.0%)	2 (8.0%)	3 (12.0%)	E E + D	$\chi^2_1 = 8.009$ $\chi^2_1 = 7.682$ $Z_0 = 3.110$	$P_0 = 0.005$ $P_0 = 0.006$ $P_0 = 0.002$	** ** **
				20 (80.0%)							
		P P A	18 (15.9%)	<u>5 (27.8%)</u>	1 (5.6%)	4 (22.2%)	8 (44.4%)				
				6 (33.3%)							
	Sub total	DL-8280	49 (42.6%)	<u>32 (65.3%)</u>	1 (2.0%)	7 (14.3%)	9 (18.4%)	E E + D	$\chi^2_1 = 10.204$ $\chi^2_1 = 8.576$ $Z_0 = 3.501$	$P_0 = 0.001$ $P_0 = 0.003$ $P_0 = 0.000$	** ** ***
				33 (67.3%)							
		P P A	41 (36.3%)	<u>12 (29.3%)</u>	2 (4.9%)	7 (17.1%)	20 (48.8%)				
				14 (34.1%)							
Total		DL-8280	115 (100.0 %)	<u>88 (76.5%)</u>	1 (0.9%)	11 (9.6%)	15 (13.0%)	E E + D	$\chi^2_1 = 15.636$ $\chi^2_1 = 12.856$ $Z_0 = 4.136$	$P_0 = 0.000$ $P_0 = 0.000$ $P_0 = 0.000$	*** *** ***
				89 (77.4%)							
		P P A	113 (100.0 %)	<u>57 (50.4%)</u>	4 (3.5%)	15 (13.3%)	37 (32.7%)				
				61 (54.0%)							

Table 24. Effect on bacteriuria classified by type of organisms

Type of organisms	Drug	No. of patients	Eliminated (E)	Decreased (D)	Replaced	Unchanged	Statistical analysis				
GNR infection	GNR	DL-8280	57	48 (84.2%)	0	3 (5.3%)	6 (10.5%)	E E + D	$\chi^2_1 = 6.988$ $\chi^2_1 = 5.251$ $Z_0 = 2.811$	$P_0 = 0.008$ $P_0 = 0.022$ $P_0 = 0.005$	** * **
			61	48 (84.2%) 37 (60.7%)	2 (3.3%)						
	GNR + GNR (+others)	DL-8280	22	39 (63.9%)		5 (8.2%)	17 (27.9%)	E E + D	$\chi^2_1 = 1.196$ $\chi^2_1 = 1.859$ $Z_0 = 1.683$	$P_0 = 0.274$ $P_0 = 0.173$ $P_0 = 0.092$	N.S. N.S. +
			13	15 (68.2%) 5 (38.5%)	0						
	GNR + others	DL-8280	1	5 (38.5%)		2 (15.4%)	6 (46.2%)	E E + D	$\chi^2_1 = 1.683$ $\chi^2_1 = 1.859$ $Z_0 = 1.683$	$P_0 = 0.092$ $P_0 = 0.173$ $P_0 = 0.092$	N.S. N.S. N.S.
			1	1 (100.0 %)	0						
	GNR + others	DL-8280	1	1 (100.0 %)	0	0	0	E E + D	$\chi^2_1 = 1.683$ $\chi^2_1 = 1.859$ $Z_0 = 1.683$	$P_0 = 0.092$ $P_0 = 0.173$ $P_0 = 0.092$	N.S. N.S. N.S.
			1	1 (100.0 %)	0						
	Sub total	DL-8280	80	63 (78.8%)	1 (1.3%)	6 (7.5%)	10 (12.5%)	E E + D	$\chi^2_1 = 7.252$ $\chi^2_1 = 6.492$ $Z_0 = 2.953$	$P_0 = 0.007$ $P_0 = 0.011$ $P_0 = 0.003$	** * **
				75	64 (80.0%) 43 (57.3%)						
		P P A		45 (60.0%)		7 (9.3%)	23 (30.7%)				

GPC infection	GPC	DL-8280	8	<u>7 (87.5%) 0</u>	1 (12.5%)	0	E E + D	$Z_0 = 0.701$	$P_0 = 0.851$ $P_0 = 0.851$ $P_0 = 0.484$	N.S. N.S. N.S.
				7 (87.5%)						
		PPA	11	<u>8 (72.7%) 0</u>	3 (27.3%)	0				
	GPC+GPC (+others)			8 (72.7%)			E E + D	$Z_0 = 0.625$	$P_0 = 0.905$ $P_0 = 0.905$ $P_0 = 0.532$	N.S. N.S. N.S.
		DL-8280	4	<u>3 (75.0%) 0</u>	0	1 (25.0%)				
				3 (75.0%)						
		PPA	6	<u>3 (50.0%) 0</u>	0	3 (50.0%)				
				3 (50.0%)						
	Sub total	DL-8280	12	<u>10 (83.3%) 0</u>	1 (8.3%)	1 (8.3%)	E E + D	$Z_0 = 1.044$	$P_0 = 0.501$ $P_0 = 0.501$ $P_0 = 0.297$	N.S. N.S. N.S.
				10 (83.3%)						
		PPA	17	<u>11 (64.7%) 0</u>	3 (17.6%)	3 (17.6%)				
GNR+GPC (+others) infection				11 (64.7%)			E E + D	$\chi^2_1 = 8.979$ $\chi^2_1 = 5.390$ $Z_0 = 3.031$	$P_0 = 0.003$ $P_0 = 0.020$ $P_0 = 0.002$	** * **
	DL-8280	22	<u>14 (63.6%) 0</u>	4 (18.2%)	4 (18.2%)					
				14 (63.6%)						
	PPA	21	<u>3 (14.3%) 2 (9.5%)</u>	5 (23.8%)	11 (52.4%)					
Others				5 (23.8%)						
	DL-8280	1	<u>1 (100.0 %) 0</u>	0	0					
				1 (100.0 %)						
	PPA	0								

Table 26. Effect on bacteriuria classified by catheter indwelling

Catheter	Drug	No. of patients	Eliminated (E)	Decreased (D)	Replaced	Unchanged	Statistical Analysis
Indwelling	DL-8280	41	26 (63.4%)	0	7 (17.1%)	8 (19.5%)	$\chi^2 = 4.809$ $P_0 = 0.028$ * $\chi^2 = 2.854$ $P_0 = 0.091$ + $Z_0 = 2.478$ $P_0 = 0.013$ *
	PPA	34	12 (35.3%)	2 (5.9%)	5 (14.7%)	15 (44.1%)	
			14 (41.2%)				
Not indwelling	DL-8280	74	62 (83.8%)	1 (1.4%)	4 (5.4%)	7 (9.5%)	$\chi^2 = 11.829$ $P_0 = 0.001$ *** $\chi^2 = 11.196$ $P_0 = 0.001$ *** $Z_0 = 3.610$ $P_0 = 0.000$ ***
	PPA	79	45 (57.0%)	2 (2.5%)	10 (12.7%)	22 (27.8%)	
			47 (59.5%)				

今回の検討期間中に分離された尿中細菌271株の 10^8 cells/ml 接種での DL-8280 の MIC_{50} は $0.78 \mu\text{g/ml}$, PPA では $50 \mu\text{g/ml}$, MIC_{80} となると, DL-8280 では $25 \mu\text{g/ml}$, PPA では $400 \mu\text{g/ml}$ を越えており, 5 管もの差が認められる (Fig. 6). これを GNR と GPC に別けてみると, GNR (213 株) の DL-8280 の MIC_{80} は $25 \mu\text{g/ml}$, PPA のそれは $400 \mu\text{g/ml}$ を越えており (Fig. 7), GPC (57 株) では DL-8280 の MIC_{80} が $6.25 \mu\text{g/ml}$ に対し, PPA では $400 \mu\text{g/ml}$ を越え (Fig. 8), GNR, GPC とともに抗菌力の差が明白である. また GPC においては DL-8280 では 1 株を除いて MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下であったのに対し, PPA では 42 株 (73.7%) が $400 \mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示し, 抗菌スペクトラムの差ははっきりしている. この GPC に対する両薬剤の差が臨床効果に反映されたことは, GNR+GPC の混合感染の臨床効果 (Table 10) の成績をみてもあきらかである. すなわち DL-8280 群では有効率 68.2%, PPA 群では 28.6% である.

疾患病態群別にみると, DL-8280 群は例数のきわめて少ない第 2 群 (2 例) を除いて, その有効率は 65% 以上であり, 第 4 群の単独感染, 下部尿路感染症では 96.6% と, 急性単純性膀胱炎の有効率³⁾にも匹敵する高さであった. また第 2 群, 第 3 群以外すべて DL-8280 群は PPA 群に比して有意に優っていた. その差は混合感染群 (第 5, 6 群) において顕著であった. これは上述したように, GNR と GPC の混合感染では, PPA が GPC に対する抗菌力が不十分なため, GPC のみが存続し, 無効例となったためであろう.

複雑性尿路感染症を対象として最近おこなわれた同系薬剤の二重盲検法による総合臨床効果と比較すると, 守殿⁶⁾は Norfloxacin (NFLX) と PPA の比較で, NFLX 1 日 800 mg (分 4) 投与例の著効率 30.5%, 有効率 71.1%, PPA 1 日 2,000 mg (分 4) 投与例で著効率 21.1%, 有効率 58.4% と報告し, また Miloxacin (MLX) と PPA の比較で⁷⁾ MLX 1 日 2,000 mg (分 4) 投与例で著効率 37.9%, 有効率 71.2%, PPA 1 日 1,500 mg (分 3) 投与例で著効率 32.4%, 有効率 52.1% であった. 両者の PPA の成績と今回の比較試験の PPA の成績とはほぼ同等であることと, 今回の DL-8280 1 日投与量が 600 mg と少ないことより, DL-8280 の成績はこれらの薬剤の成績と比較しても, より優れているといえることができるであろう.

分離菌の MIC と消失の関係をみると, DL-8280

Table 28. Effect on bacteriuria classified by chemotherapy just before treatment

Chemotherapy just before treatment	Drug	No. of patients	Eliminated (E)	Decreased (D)	Replaced	Unchanged	Statistical analysis
+	DL-8280	26	23 (88.5%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	$\chi^2 = 13.731$ $P_0 = 0.000$ *** $\chi^2 = 14.359$ $P_0 = 0.000$ *** $Z_0 = 4.097$ $P_0 = 0.000$ ***
	PPA	26	9 (34.6%)	1 (3.8%)	3 (11.5%)	13 (50.0%)	E + D $\chi^2 = 6.187$ $P_0 = 0.013$ * $\chi^2 = 4.123$ $P_0 = 0.042$ * $Z_0 = 2.601$ $P_0 = 0.008$ **
-	DL-8280	88	65 (73.9%)	0	10 (11.4%)	13 (14.8%)	E + D $\chi^2 = 6.187$ $P_0 = 0.013$ * $\chi^2 = 4.123$ $P_0 = 0.042$ * $Z_0 = 2.601$ $P_0 = 0.008$ **
	PPA	88	47 (54.7%)	3 (3.5%)	12 (14.0%)	24 (27.9%)	

群と PPA 群ともに投与薬剤の MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下であれば、消失率は高率である。DL-8280 群の分離菌に対する DL-8280 の MIC (接種菌量 10^6 cells/ml) が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌は 4 株にすぎなかったのに対し、PPA 群の分離菌に対する PPA の MIC が 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の菌は 45 株も存在した (Table 30)。したがって接種菌量 10^6 cells/ml で MIC が 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下であれば、細菌学的効果は十分期待できると考えられる。このような両薬剤の抗菌力の差がそのまま除菌効果としてあらわれ、総合臨床効果に反映し、また主治医判定の臨床効果、有用性評価の両群の差につながったと思われる。

副作用で主治医が投与薬剤との関係を否定できなかったのは、DL-8280 群 153 例中 11 例、PPA 群 153 例中 12 例で、その頻度はほぼ同率であり、投与中止例は両群とも 6 例であった。副作用の内訳は両薬剤とも消化器症状がおもなものである。DL-8280 の新薬シンポジウム³⁾での泌尿器科領域の副作用例数は 1,207 例中 42 例 (3.5%) であり、主たるものは消化器症状であった。この報告と比較すると、今回の比較試験では出現頻度はやや高くなっているが、それは新薬シンポジウム³⁾での 1 日投与量が大部分 400 mg 以下であり、今回の比較試験の 1 日投与量が 600 mg で、1 日投与量が増加しているためと推察される。

投与後の臨床検査値悪化で主治医が投与薬剤の関与を否定できなかったのは、DL-8280 群で 10 例で、その内訳は好酸球増多 3 例、肝機能検査値悪化 3 例、腎機能検査値悪化 3 例、末梢血白血球減少 1 例であり、いずれも軽度で follow up できたものはすべて正常化している。新薬シンポジウム³⁾でも臨床検査値悪化は好酸球増多と GOT, GPT などの肝機能検査値悪化が大部分であった。

本剤の副作用およびその発現頻度は他の同系薬剤と比較して特別な所見はなく、全般的に安全性の高い薬剤といえる。

今回の 1 日 3 回、計 1 日 600 mg の投与で、複雑性尿路感染症に対して十分な治療効果を得ているが、本剤の抗菌力の強さ、良好な吸収・排泄を考慮すれば、1 日投与量をもう少し減量しても、かなりの治療効果が期待できる。実際、新薬シンポジウム³⁾での 1 日 300 mg, 400 mg での有効率はそれぞれ 83.6%, 80.8% であった。また今回の比較試験では一律に 5 日間投与でおこなったが、実際の複雑性尿路感染症の治療にあたっては、その重症度などを考慮し、1 日投与量とともに投与期間に差があつて当然であろう。

以上に述べた臨床効果および有用性の成績から

Table 29. Bacteriological response

Organism	DL-8280			P P A			Statistical analysis	
	No. of strains	Eradicated (%)	Per-sisted	No. of strains	Eradicated (%)	Per-sisted		
<i>E. coli</i>	37	36 (97.3)	1	26	23 (88.5)	3	$\chi^2 = 1.209$	$P_o = 0.373$ N.S.
<i>K. pneumoniae</i>	8	8 (100.0)		14	12 (85.7)	2		$P_o = 0.788$ N.S.
<i>Klebsiella</i> spp.	3	2 (66.7)	1	1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$ N.S.
<i>C. freundii</i>	2	2 (100.0)		3	3 (100.0)			$P_o = 1.000$ N.S.
<i>Citrobacter</i> spp.	3	3 (100.0)		0				—
<i>P. aeruginosa</i>	22	17 (77.3)	5	29	17 (58.6)	12		$P_o = 0.272$ N.S.
<i>P. cepacia</i>	1	0 (0.0)	1	2	2 (100.0)			$P_o = 0.667$ N.S.
<i>P. putida</i>	3	2 (66.7)	1	1	0 (0.0)	1		$P_o = 1.000$ N.S.
<i>P. maltophilia</i>	3	1 (33.3)	2	1	0 (0.0)	1		$P_o = 1.000$ N.S.
<i>P. fluorescens</i>	1	1 (100.0)		1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$ N.S.
<i>S. marcescens</i>	11	8 (72.7)	3	12	5 (41.7)	7		$P_o = 0.280$ N.S.
<i>Serratia</i> spp.	1	1 (100.0)		1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$ N.S.
<i>P. mirabilis</i>	12	12 (100.0)		9	7 (77.8)	2		$P_o = 0.343$ N.S.
<i>P. vulgaris</i>	5	5 (100.0)		2	1 (50.0)	1		$P_o = 0.571$ N.S.
<i>P.morganii</i>	3	2 (66.7)	1	5	4 (80.0)	1		$P_o = 1.000$ N.S.
<i>P. rettgeri</i>	1	0 (0.0)	1	1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$ N.S.
<i>P. inconstans</i>	1	1 (100.0)		1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$ N.S.
<i>E. cloacae</i>	2	1 (50.0)	1	2	2 (100.0)			$P_o = 1.000$ N.S.
<i>E. aerogenes</i>	3	3 (100.0)		3	3 (100.0)			$P_o = 1.000$ N.S.
<i>A. calcoaceticus</i>	3	3 (100.0)		4	2 (50.0)	2		$P_o = 0.571$ N.S.
<i>A. faecalis</i>	2	2 (100.0)		1	0 (0.0)	1		$P_o = 0.667$ N.S.
<i>Achromobacter</i> spp.	1	1 (100.0)		0				—
<i>F. odoratum</i>	0			1	1 (100.0)			—
<i>H. alvei</i>	1	1 (100.0)		0				—
GNR	1	1 (100.0)		0				—

GNR

	Sub total	130	113 (86.9)	17	120	87 (72.5)	33	$\chi^2 = 7.237$	$P_o = 0.007$	**
G P C	<u>S. aureus</u>	4	4 (100.0)		6	6 (100.0)			$P_o = 1.000$	N.S.
	<u>S. epidermidis</u>	9	9 (100.0)		8	6 (75.0)	2		$P_o = 0.412$	N.S.
	<u>S. saprophyticus</u>	0			3	3 (100.0)			—	
	<u>S. faecalis</u>	19	19 (100.0)		19	9 (47.4)	10		$P_o = 0.000$	***
	<u>S. faecium</u>	0			2	2 (100.0)			—	
	<u>S. avium</u>	2	2 (100.0)		1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$	N.S.
	<u>α-Streptococcus</u>	1	1 (100.0)		1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$	N.S.
	<u>β-Streptococcus</u>	0			1	1 (100.0)			—	
	Enterococcus	2	1 (50.0)	1	2	1 (50.0)	1		$P_o = 1.000$	N.S.
	Streptococcus spp.	1	0 (0.0)	1	1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$	N.S.
	Micrococcus spp.	1	1 (100.0)		0				—	
	G P C	1	1 (100.0)		0				—	
	Sub total	40	38 (95.0)	2	44	31 (70.5)	13	$\chi^2 = 7.014$	$P_o = 0.008$	**
	<u>Bacillus</u> spp.	1	1 (100.0)		0				—	
	<u>Corynebacterium</u> spp.	1	1 (100.0)		1	1 (100.0)			$P_o = 1.000$	N.S.
	Total	172	153 (89.0)	19	165	119 (72.1)	46	$\chi^2 = 14.264$	$P_o = 0.000$	***

DL-8280 は PPA に比較して有意に優っており、また安全性の成績から PPA とほぼ同様に安全であり、複雑性尿路感染症治療薬として有用と考えられる。

結 語

複雑性尿路感染症に対する DL-8280 の有効性、安全性および有用性を客観的に評価するために、Pipemidic acid (PPA) を対照薬として二重盲検法により比較検討をおこなった。DL-8280 は1回 200 mg, 1日3回, 計 600 mg, PPA は1回 500 mg, 1日4回, 計 2,000 mg を5日間連続経口投与した。

総投与症例数は311例で、除外、脱落を除く228例 (DL-8280 群115例, PPA 群113例) に対して有効性

の評価をおこなった。安全性の評価は306例 (DL-8280 群153例, PPA 群153例), 有用性の評価は250例 (DL-8280 群124例, PPA 群126例) についておこなった。両群の背景因子には差は認められなかった。

総合臨床効果は DL-8280 群で著効率39.1%, 有効率80.9%で, PPA 群の著効率23.9%, 有効率57.5%と比較して有意に高かった (それぞれ $P<0.03$, $P<0.001$)。

疾患病態群別にみると、第2群 (単独感染, 前立腺術後感染症) と第3群 (単独感染, 上部尿路感染症) を除いて、DL-8280 群の総合臨床効果は PPA 群に比し有意に優っていた。

Table 30. Relation between MIC and bacteriological response (10^6 cells/ml)

Organism	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)																Total	
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	400<			
<i>E.coli</i>	DL-8280 P P A	9/9	14/14	5/5		1/2 4/4	2/2 9/9	2/2 5/5			1/2					0/2	3/3 4/4	36/37 23/26	
<i>K.pneumoniae</i>	DL-8280 P P A		1/1	2/2	2/2		4/4	2/2	0/1	1/1 2/2		2/2	1/1		0/1		1/1 2/2	8/8 12/14	
<i>Klebsiella</i> spp.	DL-8280 P P A		1/1	0/1													1/1 1/1	2/3 1/1	
<i>C.freundii</i>	DL-8280 P P A								1/1	1/1	1/1 2/2							2/2 3/3	
<i>Citrobacter</i> spp.	DL-8280 P P A				2/2												1/1	3/3	
<i>P.aeruginosa</i>	DL-8280 P P A				1/1	1/1		4/4	2/3	1/1 4/5	3/3 7/7	1/2	1/1 5/8	0/1	0/1	0/4	3/5 1/3	17/22 17/23	
<i>P.cepacia</i>	DL-8280 P P A										0/1					2/2	0/1 2/2		
<i>P.putida</i>	DL-8280 P P A								1/1	1/1		0/1			0/1		2/3 0/1		
<i>P.maltophilia</i>	DL-8280 P P A								0/1		0/1					0/1	1/1 0/1		
<i>P.fluorescens</i>	DL-8280 P P A																1/1 1/1		
<i>S.marcescens</i>	DL-8280 P P A				1/1	1/1		1/1 4/4	1/1	2/2	2/2	0/1		0/1 0/1	0/1	1/6		8/11 5/12	
<i>Serratia</i> spp.	DL-8280 P P A									1/1							1/1	1/1	
GNR	<i>P.mirabilis</i>	DL-8280 P P A	4/4	3/3	1/1			5/5	1/2		1/1						3/3 1/2	12/12 7/9	
	<i>P.vulgaris</i>	DL-8280 P P A		2/2	1/1	2/2		1/1				0/1						5/5 1/2	
	<i>P.morganii</i>	DL-8280 P P A		1/1				2/2	1/1								1/2 1/2	2/3 4/5	
	<i>P.reisleri</i>	DL-8280 P P A							0/1			1/1						0/1 1/1	
	<i>P.inconstans</i>	DL-8280 P P A			1/1			1/1										1/1 1/1	
	<i>E.cloacae</i>	DL-8280 P P A				1/1		1/1				0/1						1/2 2/2	
	<i>E.aerogenes</i>	DL-8280 P P A			1/1	1/1			2/2		1/1						1/1	3/3 3/3	
	<i>A.calcoaceticus</i>	DL-8280 P P A					1/1	2/2		1/1				1/3				3/3 2/4	
	<i>A.faecalis</i>	DL-8280 P P A						1/1							1/1	0/1		2/2 0/1	
	<i>Achromobacter</i> spp.	DL-8280 P P A																1/1	1/1
	<i>P.odoratum</i>	DL-8280 P P A											1/1						1/1
	<i>H.elvi</i>	DL-8280 P P A						1/1											1/1
GNR	DL-8280 P P A																1/1	1/1	
Sub total	DL-8280 P P A	13/13	22/22	11/12	10/10	4/5 4/4	6/8 23/23	7/8 16/17	4/6 1/2	9/9 6/7	6/9 11/12	1/4 3/4	2/2 5/8	0/1 1/5	1/3 0/4	4/17	17/20 13/17	113/130 87/120	

<i>S. aureus</i>	DL-8280 P P A		2/2	1/1				1/1		1/1	1/1	4/4
<i>S. epidermidis</i>	DL-8280 P P A	1/1	3/3	1/1	1/1		0/1	2/2	1/1	1/1	3/3	9/9
<i>S. saprophyticus</i>	DL-8280 P P A						2/2	1/1				3/3
<i>S. faecalis</i>	DL-8280 P P A			2/2	8/8	7/7				0/1	6/15	2/2
<i>S. faecium</i>	DL-8280 P P A								1/1	1/1		19/19
GPC <i>S. avium</i>	DL-8280 P P A			1/1				1/1	1/1			2/2
<i>α-Streptococcus</i>	DL-8280 P P A										1/1	1/1
<i>β-Streptococcus</i>	DL-8280 P P A										1/1	1/1
<i>Enterococcus</i>	DL-8280 P P A										1/2	1/2
<i>Streptococcus</i> spp.	DL-8280 P P A										0/1	0/1
<i>Micrococcus</i> spp.	DL-8280 P P A										1/1	1/1
GPC	DL-8280 P P A										1/1	1/1
Sub total	DL-8280 P P A	1/1	5/5	1/1	5/5	8/8	7/7	2/3	3/3	1/1	2/2	10/12
<i>Bacillus</i> spp.	DL-8280 P P A											1/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	DL-8280 P P A						1/1					1/1
Total	DL-8280 P P A	13/13	22/22	12/13	15/15	5/6	11/11	15/16	12/14	9/9	6/9	2/5

No. of strains eradicated / No. of strains isolated

Table 31. Strains appearing after treatment

Organism	DL-8280	P P A	Total
<i>E. coli</i>		1	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	3	4
<i>P. putida</i>	1	2	3
<i>P. maltophilia</i>	1	1	2
<i>S. marcescens</i>		3	3
<i>E. cloacae</i>	1	2	3
<i>E. aerogenes</i>		1	1
<i>A. faecalis</i>		1	1
<i>F. odoratum</i>		1	1
<i>H. alvei</i>		1	1
GNR	2		2
<i>S. epidermidis</i>		5	5
<i>S. faecalis</i>	1	6	7
<i>α-Streptococcus</i>		1	1
GPC	1		1
GPR	1		1
Aerobes		2	2
<i>Candida</i>	1		1
<i>T. glabrata</i>	1		1
Yeast	1	2	3
YLO	9	9	18
Fungus	1		1
Total	22	41	63

Drug	No. of patients	Not appeared	Appeared	Statistical analysis
DL-8280	115	96	19	$\chi^2 = 5.144$
P P A	113	79	34	$P_0 = 0.023 *$

膿尿に対する効果では、正常化率+改善率が DL-8280 群で59.1%，PPA 群で46.0%で、DL-8280 群が PPA 群に比し、優れる傾向がみられた。

細菌尿に対する効果では、DL-8280 群の陰性化率は76.5%，PPA 群のそれは50.4%で、DL-8280 群が有意に優っていた ($P<0.001$)。

細菌学的効果では、DL-8280 群の分離菌の消失率89.0%に対し、PPA 群のそれは72.1%を示し、有意の差が認められた ($P<0.001$)。グラム陰性桿菌，グラム陽性球菌についても DL-8280 群の消失率は有意に優っていた (それぞれ $P<0.008$, $P<0.009$)。

主治医による臨床効果は DL-8280 群が著効率46.1%，有効率83.5%で、PPA 群のそれはそれぞれ26.5%，61.1%であり、DL-8280 群が PPA 群に比し、有意に優っていた。

また有用性の評価は、DL-8280 群が“非常に満足”，“満足”合わせて71.8%，PPA 群が47.6%で DL-8280 群が有意に優っていた ($P<0.001$)。

副作用は DL-8280 群で11例 (7.2%)，PPA 群で12例 (7.8%) に認められたが、両群間に有意差はなく、その大部分は消化器症状で、また重篤なもののみ認められなかった。臨床検査値悪化も DL-8280 群で10例、PPA 群で9例にみられたのみで、両群間に差は認められなかった。

以上の成績より、DL-8280 は複雑性尿路感染症の

Table 32. Clinical efficacy evaluated by the doctor in charge

Drug	No. of patients	Excellent (E)	Good (G)	Fairly good	Poor	Statistical analysis
DL-8280	115	53 (46.1%)	43 (37.4%)	7 (6.1%)	12 (10.4%)	E $\chi^2 = 8.573$ $P_o = 0.003$ ** E + G $\chi^2 = 13.223$ $P_o = 0.000$ *** $Z_o = 3.953$ $P_o = 0.000$ ***
P P A	113	30 (26.5%)	39 (34.5%)	14 (12.4%)	30 (26.5%)	
		69 (61.1%)				

治療に際し、有用な薬剤であると判断された。

本論文の要旨は第31回日本化学療法学会西日本支部総会において報告した。

付表 本研究に参加した23施設と医師名

東京大学医学部泌尿器科学教室

新島端夫, 岸 洋一, 富永登志, 金子裕憲, 北原 研

三井記念病院泌尿器科

西村洋司

三楽病院泌尿器科

宮下 厚, 小松秀樹

社会保険埼玉中央病院泌尿器科

石井泰憲

関東労災病院泌尿器科

松村敏之

武蔵野赤十字病院泌尿器科

仁藤 博

東京都職員共済組合青山病院泌尿器科

弓削順二

東京共済病院泌尿器科

斎藤 功

東京都養育院付属病院泌尿器科

中内浩二

青梅市立総合病院泌尿器科

石田仁男, 押 正也

東京都立豊島病院泌尿器科

浅野美智雄

亀田総合病院泌尿器科

塚田 修

岡山大学医学部泌尿器科学教室

大森弘之, 公文裕巳, 沖宗正明, 赤沢信幸, 宮田和 豊

川崎医科大学泌尿器科学教室

田中啓幹, 天野正道, 斎藤典章

川崎医科大学付属病院泌尿器科

高田元敬

岡山市立市民病院泌尿器科

難波克一

岡山赤十字病院泌尿器科

近藤 淳

岡山済生会総合病院泌尿器科

白神健志

玉野市立市民病院泌尿器科

片山泰弘

総合病院津山中央病院泌尿器科

赤枝輝明

笠岡市立市民病院泌尿器科

高本 均

神戸市立西市民病院泌尿器科

鎌田日出男

高知医科大学泌尿器科学教室

藤田 幸利, 近藤捷嘉, 松本 茂

文 献

- 1) Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Une T, Osada Y, Ogawa H and Mistuhashi S : In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative. Antimicrob Agents Chemother 22 : 548~553, 1982
- 2) 一原規方・立澤晴男・津村光義・采 孟・佐藤 敬喜 : DL-8280 の第一相臨床試験. Chemotherapy 32 (S-1) : 118~149, 1984
- 3) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280, 1982, 名古屋
- 4) 大越正秋・河村信夫 : UTI (尿路感染症) 薬効評価基準. Chemotherapy 28 : 321~341, 1980
- 5) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂 委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 6) 守殿貞夫・富岡 収・彦坂幸治・石神襲次・新島端夫・西村洋司・西浦常雄・土井達朗・黒田恭一・大川光央・吉田 修・宮川美栄子・大森弘之・

Table 33. Usefulness evaluated by the doctor in charge

Drug	No. of patients	Markedly satisfactory (No)	Moderately satisfactory (No)	Fairly satisfactory	Unsatisfactory	Very unsatisfactory	Statistical analysis			
DL-8280	124	54 (43.5%)	35 (28.2%)	16 (12.9%)	18 (14.5%)	1 (0.8%)	Ma Ma+Mo	$\chi^2 = 7.552$	$P_o = 0.006$	**
		89 (71.8%)						$\chi^2 = 14.158$	$P_o = 0.000$	***
P P A	126	33 (26.2%)	27 (21.4%)	27 (21.4%)	31 (24.6%)	8 (6.3%)		$Z_o = 3.900$	$P_o = 0.000$	***
		60 (47.6%)								

Table 34. Incidence of side effects

Symptom	Drug	No. of side effects			Relation to the drug					
		Severity			Definite	Probable	Possible	Probably not	Definitely not	
		■	■	+						
Nausea	DL-8280 P P A	4 1		4 1	2 1	1	1			
Stomach discomfort	DL-8280 P P A	1 2	1	2 2	1	1 2				
Diarrhea	DL-8280 P P A		2 1	2 1		1 1	1			
Anorexia	DL-8280 P P A	1 2		1 2	1 1	1				
Vomiting	DL-8280	1		1		1				
Heartburn	DL-8280	1		1	1					
Chest distress	DL-8280		1	1				1		
Stomachache	P P A		1	1		1				
Constipation	P P A		1	1	2	1	1			
Dizziness	DL-8280	1		1			1			
Light-headed feeling	DL-8280	1		1			1			
Headache	DL-8280	1		1			1			
Sleep disorder	DL-8280	1		1		1				
Head discomfort	P P A		1	1		1				
Eruption	DL-8280 P P A		1 2	1 2			1			
Fever	DL-8280		1	1					1	
Cold sweat	DL-8280	1		1	1					
Thirst	DL-8280		1	1			1			
Taste bitter	P P A	1		1	1					
Stomatitis aphthosa	P P A		1	1		1				
Total No. of patients evaluated	Total No. of side effects	DL-8280	13	7	20	6	5	7	1	1
						18			2	
		P P A	8	1	5	14	4	9	1	0
DL-8280	153				14			0		
P P A	153	Total No. of patients with side effects	DL-8280	13	11 (7.2 %)	Statistical analysis $\chi^2 = 0.000$ $P_o = 1.000$ N.S.				2
			P P A	12	12 (7.8 %)					0

Table 35. Details of side effects

Drug	Patient No.	Sex · Age	Symptom	Severity	Day of onset	Relation to the drug	Administration
DL-8280	1-4	F · 57	Stomach discomfort	+	3	Probable	Continued
	2-4	M · 81	Sleep disorder	#	2	Probable	Discontinued
	2-6	F · 74	Nausea, Vomiting	#	1	Probable	Discontinued
	4-3	M · 83	Thirst	+	2	Possible	Continued
	5-4	M · 38	Eruption	+	5	Possible	Continued
	14-3	M · 71	Fever	+	2	Definitely not	Continued
	22-3	M · 67	Diarrhea	+	2	Probable	Continued
	35-4	F · 64	Anorexia, Nausea	#	1	Definite	Discontinued
	40-1	F · 77	Diarrhea	+	3	Possible	Continued
	40-3	M · 48	Stomach discomfort	#	2	Definite	Discontinued
	40-6	M · 84	Chest distress	+	2	Probably not	Continued
	41-3	M · 81	Nausea, Heartburn,	#	1	Definite	Discontinued
	50-2	F · 56	Cold sweat	#	2	Possible	Discontinued
			Headache, Nausea,				
			Dizziness,				
			Light-headed feeling				
P P A	7-6	M · 86	Head discomfort	+	3	Probable	Continued
	20-5	F · 79	Diarrhea	+	2	Probable	Continued
	21-3	F · 34	Stomachache	+	1	Probable	Continued
	24-3	M · 72	Stomach discomfort	#	2	Probable	Discontinued
	25-5	M · 78	Stomach discomfort	#	4	Probable	Discontinued
	26-5	F · 47	Eruption	#	2	Probable	Discontinued
	28-1	M · 56	Eruption	#	1	Definite	Discontinued
	31-6	F · 77	Anorexia	#	1	Probable	Discontinued
	33-3	M · 73	Constipation	#	2	Probable	Continued
	40-4	F · 23	Constipation	+	3	Possible	Continued
	40-5	F · 72	Anorexia, Nausea,	#	1	Definite	Discontinued
			Taste bitter				
	42-1	F · 69	Stomatitis aphthosa	+	3	Probable	Continued

Table 36. Changes in laboratory test results

Item	Drug	Total No. of patients evaluated	Aggravated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved	Statistical analysis
			Definite	Probable	Possible	Sub total	Probably not	Definitely not	Sub total		
RBC	DL-8280	99						1	1	95	
	P P A	106					1	3	4	99	
Hb	DL-8280	99					1	1	2	95	
	P P A	106					1	2	3	99	
Ht	DL-8280	99					1	1	2	95	
	P P A	106					1	2	3	98	
WBC	DL-8280	99		1		1	2	4	6	79	$P_0 = 1.000$ N.S.
	P P A	106			2	2	2	2	4	89	
Baso.	DL-8280	68								68	
	P P A	75								75	
Eosino.	DL-8280	68			3	3		2	2	61	$P_0 = 0.548$ N.S.
	P P A	75			1	1		1	1	73	
Neutro.	DL-8280	68								66	$P_0 = 1.000$ N.S.
	P P A	76			1	1	1	2	3	66	
Lympho.	DL-8280	68						3	3	63	$P_0 = 1.000$ N.S.
	P P A	76			1	1	1	2	3	68	
Mono.	DL-8280	68					1	2	3	63	$P_0 = 1.000$ N.S.
	P P A	75						1	1	74	
Platelet	DL-8280	62								62	
	P P A	71								70	
Prothrombin time	DL-8280	1								1	
	P P A	2								2	
GOT	DL-8280	101			2	2	1	1	2	94	$P_0 = 0.747$ N.S.
	P P A	108		2	2	4	1		1	94	
GPT	DL-8280	101			2	2	1		1	96	$P_0 = 1.000$ N.S.
	P P A	108		2	1	3	1		1	99	
A & -P	DL-8280	99			2	2		1	1	96	$P_0 = 1.000$ N.S.
	P P A	106		1	1	2	1	2	3	98	
D-Bil.	DL-8280	33								33	
	P P A	37								37	

岸・ほか：尿路感染症比較試験・DL-8280

I-Bil.	DL-8280 P P A	20 20							20 19		
T-Bil.	DL-8280 P P A	42 50		1	1		1	1	41 48	1	P _o = 1.000 N.S.
BUN	DL-8280 P P A	99 108	2		2	2 2	3 3	5 5	90 99	2 4	P _o = 0.455 N.S.
S-Creat.	DL-8280 P P A	99 108	2	1	3	2 1	4 2	6 3	90 103	2	P _o = 0.215 N.S.
Ccr	DL-8280 P P A	1 4					1	1		4	
Urine protein	DL-8280 P P A	27 35				1	1	2	16 23	11 10	
Urine sugar	DL-8280 P P A	27 35							26 33	1 2	
Urobilinogen	DL-8280 P P A	16 20							16 20		
Na	DL-8280 P P A	52 63					1	1	52 62		
K	DL-8280 P P A	52 63					1 1	1 1	51 60	2	
Cl	DL-8280 P P A	52 63							52 63		
CRP	DL-8280 P P A	10 14							8 7	2 7	
ESR	DL-8280 P P A	8 10					1	1	5 8	3 1	
No. of patients with aggravated laboratory test results		DL-8280	10				18				
		P P A	9				19				

Table 37. Patients with aggravation in laboratory test results

Drug	Patient No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	Laboratory findings				Relation to the drug
				Item	Before	After	Follow up	
DL-8280	5 - 4	M 38	CCP (L-Renal stone)	Eosino.	5	12		Possible
	5 - 5	M 63	CCC (Urethral stricture Bladder diverticulum)	GOT GPT A β -P	32 44 9.9	47 58 10.3	32 43 8.7	Possible Possible Possible
	7 - 4	M 78	CCC (Prostatic calculus)	Eosino.	2	8	3	Possible
	13 - 5	M 72	CCC (Prostatic cancer)	S-Creat.	1.09	1.36		Possible
	20 - 6	F 30	CCC (Neurogenic bladder)	WBC	6200	2900	4100	Probable
	34 - 1	M 83	CCC (Bladder tumor)	A β -P	8.0	21.4	11.2	Possible
	34 - 4	M 48	CCP (Neurogenic bladder) R-Ureteral stone	BUN S-Creat.	17.3 1.9	36.3 4.0	20.4 1.8	Probable Probable
	46 - 4	M 68	CCC (BPH)	GOT GPT		49 42	27 17	Possible Possible
	53 - 1	M 74	CCC (BPH)	BUN S-Creat.	20 1.1	32 1.6	23 1.0	Probable Probable
	54 - 2	M 78	CCC (BPH)	Eosino.	7	14		Possible

P P A	9-5	F · 51	CCP (L-Renal stone)	T-Bil.	1.0	1.9		Possible
	15-2	F · 63	CCP (L-Renal stone)	GOT GPT A 2-P	13 10 43	24 35 100		Possible Possible Possible
	20-1	M · 66	CCC (BPH)	GOT GPT	30 14	52 94	28 20	Probable Probable
	21-5	M · 74	CCP (Bt-Renal stone)	GOT	50	58		Possible
	34-5	M · 68	CCP (Bladder tumor)	GOT GPT A 2-P	26 15 7.9	63 39 14.1	60 30 14.8	Probable Probable Probable
	40-4	F · 23	CP	WBC	5600	3800		Possible
	41-5	M · 74	CCP (Bladder tumor)	Eosino.	4	7	8	Possible
	47-3	M · 64	CCC (Neurogenic bladder)	WBC	5800	10200	4500	Possible
	47-4	M · 53	CCP (R-Ureteral stone)	Neutro. Lympho.	53 39	80 19		Possible Possible

平野 学・百瀬俊郎・中牟田誠一・上野一恵・田中恒男：複雑性尿路感染症に対する Norfloxacin (AM-715) と Pipemidic acid の二重盲検試験法による比較検討. *Chemotherapy* **30** : 1182～1211, 1982

- 7) 石神襄次・守殿貞夫・彦坂幸治・黒田泰二・荒川創一・上原口 弘・片岡陳正・広岡九兵衛・島谷昇・井谷 淳・黒田清輝・清水俊和・斎藤 博・中野康治・高橋靖昌・伊藤 登・原 信二・大前

博志・大部 亨・志田健太郎・真弓研介・原田益善・大島秀夫・小川隆義・大野三太郎・田寺成範・片岡頌雄・安室朝三・日根野 卓・田中恒男：複雑性尿路感染症を対象としたミロキサシンの臨床評価—Pipemidic acid を対照薬とした二重盲検比較試験—. *Chemotherapy* **30** : 392～408, 1982

(1984年4月9日迅速掲載受付)